FORSKNINGSPROSJEKTER - NASJONALE FUNKSJONER - NASJONALE OG REGIONALE KOMPETANSESENTRE

# Faglig rapportering 2006

## HELSE **VEST**

Universitetet i Stavanger

# Forord

*Faglig rapportering 2006* har det nysgjerrige barnet på forsiden. Rekruttering til forskning er en forutsetning for et levende og godt forskningsmiljø, og Det regionale samarbeidsorganet har vedtatt at inntil 60 % av de søkbare forskningsmidlene skal gå til forskerutdanning på doktorgrads- og postdoktornivå. Som en del av hovedinntrykkene fra årets rapportering setter vi litt ekstra fokus på hva som kjennetegner de rundt 70 stipendiatene som er finansiert av Helse Vests forskningsmidler.

Rapporten er som tidligere år basert på elektronisk innsamlet informasjon fra landsfunksjoner, flerregionale funksjoner, nasjonale og regionale kompetansesentre, samt fra forskningsprosjekter som har fått midler fra Helse Vest RHF.

- Del 1: Hovedinntrykkene fra årets rapportering
- Del 2: Presentasjon av høyspesialiserte tjenester
- Del 3: Presentasjon av forskningsprosjekter
- Del 4: Lister og registre

De innrapporterte opplysningene fra forskningsprosjektene er også tilgjengelige i et søkbart forskningsregister, som nå inneholder data fra og med 2003. Registeret er offentlig tilgjengelig på følgende nettadresse:

http://www.helse-bergen.no/forskning/samarbeidsorganet/forskningsregisteret/

Regionalt kompetansesenter for klinisk forskning v/forskningsrådgiver Sølvi Lerfald og IS-konsulent Reidar Thorstensen har det redaksjonelle ansvaret for *Faglig rapportering 2006*.

Helse Vest RHF
20. februar 2007

Odd Søreide
Fagdirektør
Leder for Det regionale samarbeidsorganet

Det regionale samarbeidsorganets nettside:
http://samarbeidsorganet.helse-vest.no/

Forord ..... 1

## Del 1: Hovedinntrykk fra årsrapportering 2006

Hovedinntrykk – forskningsprosjekter og høyspesialiserte tjenester ..... 10
Årets topplister ..... 11

Høyspesialiserte tjenester ..... 12
Nøkkeltall ..... 13
Kvalitetsregistre, biobanker og pågående forskningsprosjekter ..... 14
Årets topplister for nasjonale og regionale funksjoner ..... 15

Helse Vests forskningsmidler 2006 ..... 16
Prosjekttyper og vitenskapelig produksjon ..... 16
Klassifisering av prosjektene ..... 17
Forskerutdanning – doktorgradsstipend ..... 21
Administrasjon av prosjektene ..... 21
Lover og forskrifter ..... 22

Belønningsmidler for forskningsproduksjon ..... 22

## Del 2: Høyspesialiserte tjenester

### Regionale kompetansesentre

Kompetansesenter for arvelig kreft ..... 25
Kompetansesenter for klinisk forskning ..... 28
Kompetansesenter for lindrende behandling ..... 34
Kompetansesenter for sikkerhets, fengsels- og rettspsykiatri ..... 38
Kompetansesenter i sykehushygiene ..... 41
Regionalt akuttmedisinsk kompetansesenter (RAKOS) ..... 45

### Nasjonale kompetansesentre

Nasjonalt kompetansesenter i hyperbarmedisin ..... 47
Nasjonalt kompetansesenter for bevegelsesforstyrrelser ..... 50
Nasjonalt kompetansesenter for helsetjenestens kommunikasjonsberedskap (KoKom) ..... 54
Nasjonalt kompetansesenter for leddproteser ..... 58
Nasjonalt kompetansesenter for Multippel sklerose. Nasjonalt register. ..... 64
Nasjonalt kompetansesenter for nefropatologi ..... 73
Nasjonalt kompetansesenter for søvnsykdommer ..... 76
Nasjonalt kompetansesenter i funksjonell magnetisk resonans avbildning (fMRI) ..... 83
Nasjonalt kompetansesenter i gastroenterologisk ultrasonografi ..... 92
Nasjonalt kompetansesenter i hjemmerespiratorbehandling ..... 96
Nasjonalt kompetansesenter i porfyrisykdommer (NAPOS) ..... 100
Nasjonalt kompetansesenter i tropesykdommer og importerte infeksjonssykdommer ..... 103
Nasjonalt kompetansesenter i vestibulære sykdommer ..... 106

### Landsfunksjoner

Avansert brannskadebehandling ..... 109
Behandling med keratoprotese ..... 112

Strålekniv ..... 113
Landsfunksjon i elektiv hyperbarmedisinsk behandling ..... 47

### Flerregionale funksjoner

Behandling av barn med leppe-kjeve-ganespalte ..... 115
Cochlea implantat – behandling av voksne ..... 118
Episkleral brachyterapi ..... 119
Intersex ..... 121
Kateterbasert ablasjonsbehandling av hjertearytmier ..... 123
Standard allogen benmargstransplantasjon ..... 126

## Del 3: Forskningsprosjekter 2006

### Epidemiologisk forskning

Julie **Dahl** ..... 128
Signe **Dørheim Ho-Yen** ..... 130
Ove **Furnes** ..... 132
Ellen Merete **Hagen** ..... 134
Oddbjørn **Hove** ..... 135
Ane **Johannessen** ..... 137
Svetlana **Konstantinova** ..... 139
Jan Petter **Larsen** ..... 141
Birger N. **Lærum** ..... 142
Dag **Moster** ..... 143
Martina **Moter Erichsen** ..... 144
Dennis W. T. **Nilsen** ..... 145
Ottar **Nygård** ..... 147
Máire **O'Donnell** ..... 152
Eyvind **Rødahl** ..... 154
Sverre **Sandberg** ..... 155
Kjell Morten **Stormark** ..... 158
Cecilie **Svanes** ..... 159
Bjørn Egil **Vikse** ..... 162
Marianne **Voll-Aanerud** ..... 164
Nina **Øyen** ..... 166
Dag **Årsland** ..... 167

### Grunnforskning

Marit **Bakke** ..... 168
Cecilie **Bredrup** ..... 169
Dag **Fadnes** ..... 172
Tord O. **Fanneløp** ..... 173
Harleen **Grewal** ..... 174
Donald **Gullberg** ..... 176
Alfred **Halstensen** ..... 178
Frank **Helle** ..... 180
Dag Arne L. **Hoff** ..... 181
Heike **Immervoll** ..... 183
Bjarne M. **Iversen** ..... 184
Hugo A. **Jørgensen** ..... 186
Per Morten **Knappskog** ..... 187
Sabine **Leh** ..... 189

Rolv Terje **Lie** ..... 190
Elisabeth **Norman** ..... 192
Astrid M. **Olsnes** ..... 193
Sharad **Pathak** ..... 194
Elisabeth Vaagen **Samsøe** ..... 195
Tone **Sandal** ..... 196
Ruth **Stavrum** ..... 197
Frits Allan **Thorsen** ..... 199
Tore **Wiig** ..... 171
Birgitta **Åsjø** ..... 201

## Helsetjenesteforskning

Afsaneh **Bjorvatn** ..... 202
Pål **Davidsen** ..... 203
Hans **Flaatten** ..... 205
Kari **Guldbrandsøy** ..... 207
Eugene **Guribye** ..... 208
Einar **Heiervang** ..... 209
Hugo **Jørgensen** ..... 210
Elisabeth **Severinsson** ..... 211
Eldar **Søreide** ..... 213
Villy **Våge** ..... 215

## Klinisk forskning

Andreas **Andreassen** ..... 217
Helga Myrseth **Arnestad** ..... 218
Gülen **Arslan** ..... 219
Astvaldur Johann **Arthursson** ..... 221
Per **Bakke** ..... 222
Christian **Beisland** ..... 224
Sigbjørn **Berentsen** ..... 225
Ansgar **Berg** ..... 226
Roberto **Bergamaschi** ..... 270
Arnold **Berstad** ..... 228
Robert **Bjerknes** ..... 231
Jofrid **Bjørkvik** ..... 233
Anne Isine **Bolstad** ..... 234
Eirik **Bratland** ..... 236
Marianne **Brydøy** ..... 237
Trygve **Brügger-Andersen** ..... 238
Anniken Hamang **Carlsson** ..... 240
Kenneth **Dickstein** ..... 241
Ludger **Dorløchter** ..... 242
Nezla **Duric** ..... 243
Tomas Mikal Lind **Eagan** ..... 244
Cathrine **Ebbing** ..... 245
Uwe **Ehrt** ..... 246
Ingeborg Bø **Engelsen** ..... 248
Lars Birger **Engesæter** ..... 250
Kari **Erichsen** ..... 251
Ove **Furnes** ..... 252
Tove **Giske** ..... 253
Jennifer **Gjerde** ..... 254

Michaela-A. **Gjerstad** ..... 255
Karsten **Gravdal** ..... 256
Amund **Gulsvik** ..... 258
Lasse **Gøransson** ..... 260
Ingfrid Salvesen **Haldorsen** ..... 262
Torkel **Harboe** ..... 263
Odd **Havik** ..... 264
Reino **Heikkilä** ..... 265
Christian Andre **Helland** ..... 267
Asle **Hirth** ..... 269
Inge **Joa** ..... 271
Jan Olav **Johannessen** ..... 273
Synnøve Lian **Johnsen** ..... 275
Olav **Klausen** ..... 277
Gunn B.B. **Kristensen** ..... 278
Jon Christian **Laberg** ..... 280
Nina **Langeland** ..... 281
Alf Inge **Larsen** ..... 283
Terje H. **Larsen** ..... 284
Annette **Larsen** ..... 285
Katrine Tyborg **Leversen** ..... 286
Ernst A. **Lien** ..... 287
Anders **Lund** ..... 288
Linn-Heidi **Lunde** ..... 289
Morten **Lund-Johansen** ..... 291
Ole Didrik **Lærum** ..... 292
Cord **Manhenke** ..... 293
Mala **Naik** ..... 294
Arvid **Nilsen** ..... 295
Tone Merete **Norekvål** ..... 296
Ottar **Nygård** ..... 298
Ole-Jørgen **Ohm** ..... 300
Jone Furlund **Owe** ..... 302
Volker **Pönitz** ..... 303
Jan Henrik **Rosland** ..... 305
Kjetil **Roth** ..... 306
Esben **Seljeskog** ..... 307
Helgi Kjartan **Sigurdsson** ..... 308
Brynjulf **Stige** ..... 309
Torgeir **Storaas** ..... 311
Eva Marianne **Staal** ..... 313
Ståle **Sund** ..... 314
Tatjana **Sundic** ..... 315
Lisbeth **Sviland** ..... 316
Håvard **Søiland** ..... 317
Karl **Søndenaa** ..... 318
Yngvild **Sørebø Danielsen** ..... 319
Eldar **Søreide** ..... 321
Atle **Ulvik** ..... 322
Rune J. **Ulvik** ..... 323
Olav Karsten **Vintermyr** ..... 325
Villy **Våge** ..... 326
Aina Basilier **Vaage** ..... 327
Øyvind Brune **Vågnes** ..... 328
Ulrike **Waje-Andreassen** ..... 330
Stein **Ørn** ..... 332
Hildegunn **Aarsetøy** ..... 334
Margrethe **Aase** ..... 336

## Translasjonsforskning


Lars A. **Akslen** ..... 337
Torunn Oveland **Apelseth** ..... 340
Thomas **Arnesen** ..... 342
Ingeborg M. **Bachmann** ..... 344
Jan Øystein **Berle** ..... 346
Mona K. **Beyer** ..... 348
Rolf **Bjerkvig** ..... 350
Lars **Bø** ..... 352
Ranjan **Chrisanthar** ..... 354
Anne Elisabeth **Christensen** ..... 356
Olav **Dahl** ..... 357
Stein Ove **Døskeland** ..... 365
Kari Espolin **Fladmark** ..... 367
Bjørn Tore **Gjertsen** ..... 369
Therese **Halvorsen Røst** ..... 372
Oddbjørn **Haugen** ..... 374
Lars **Helgeland** ..... 376
Randi **Hovland** ..... 377
Kenneth **Hugdahl** ..... 379
Paul **Husby** ..... 383
Eystein S. **Husebye** ..... 385
Lars Reinhard **Haaheim** ..... 388
Jan **Haavik** ..... 390
Roland **Jonsson** ..... 393
Karl-Henning **Kalland** ..... 395
Stian **Knappskog** ..... 397
James **Lorens** ..... 399
Steven Paul **Luckman** ..... 400
Keijo **Luukko** ..... 401
Helle **Lybæk** ..... 402
Hiwa **Malen** ..... 404
Aurora **Martinez** ..... 406
Emmet **McCormack** ..... 408
Gunnar **Mellgren** ..... 410
Janne **Molnes** ..... 411
Anders **Mølster** ..... 413
Pål Rasmus **Njølstad** ..... 415
Jan **Olofsson** ..... 420
Anita **Ryningen** ..... 422
Maria Barøy **Ræder** ..... 424
Jarle **Rørvik** ..... 426
Elvira **Semaeva** ..... 428
Vidar M. **Steen** ..... 429
Anita **Steinbakk** ..... 431
Anette **Storstein** ..... 432
Øyvind Sverre **Svendsen** ..... 434
Torfinn **Taxt** ..... 435
Cecilie **Totland** ..... 436
Jan Erik **Varhaug** ..... 437
Christian **Vedeler** ..... 439
Mette **Vesterhus** ..... 445
Asgaut **Viste** ..... 448
Harald G. **Wiker** ..... 449

## Del 4: Lister og registre

Tematisk oversikt over forskningsprosjektene ..... 452
Medisinske kvalitetsregistre ..... 463
Forskningsbiobanker ..... 464
Avlagte doktorgrader 2006 ..... 470
Belønningsmidler og prosjekter ..... 471
Manglende rapportering ..... 474

## Tabeller og figurer

Tabell 1: Antall forskjellige vitenskapelige artikler og doktorgrader 2003-2006 ..... 10
Tabell 2: Vitenskapelige artikler og doktorgrader 2006 ..... 10
Tabell 3: Topplister innen forfatterskap 2006 – basert på innrapporterte artikler ..... 11
Tabell 4: Høyspesialiserte tjenester - fordelt på kategori og tilhørighet ..... 12
Tabell 5: Forskningsproduksjon fordelt på kategori, 2003 - 2006 ..... 13
Tabell 6: Helse Vest finansierte prosjekter tilknyttet en funksjon ..... 15
Tabell 7: Forskningsprosjektene etter prosjekttype ..... 16
Tabell 8: Antall forskjellige vitenskapelige artikler og doktorgrader 2003-2006, prosjekter ..... 17
Tabell 9: Fordeling på forskningskategori, % av totalt antall (N) ..... 21

Figur 1: Vitenskapelig artikler og annen forskningsproduksjon 2003 – 2006 ..... 11
Figur 2: Vitenskapelige publikasjoner pr. årsverk, 2003 – 2006 ..... 14
Figur 3: Forskningsprosjekter 2006 – klassifisert etter forskningskategori. Antall i hver kategori. ..... 18
Figur 4: Prosjekter fordelt på strategiområde i Nasjonal helseplan (N=80) ..... 19

**Lerfald S, Thorstensen RC**

***Faglig rapportering 2006, Forskningsprosjekter,***
***Nasjonale funksjoner, Nasjonale og regionale kompetansesentre***

**Forskningsrapport 2007-02, ISBN 978-82-8045-015-9**

**Trykk: Hustrykkeriet, Helse Bergen HF**
**1. opplag: 500 eksemplarer (2)**
**Elektronisk versjon, Det regionale samarbeidsorganet.**

**Regionalt kompetansesenter for klinisk forskning**
**Sekretariatet for Det regionale samarbeidsorganet**
**Armauer Hansens hus**
**Haukeland Universitetssjukehus**
**N-5021 Bergen, Norway**
**Telefon + 47-55975535**
**Telefax + 47-55976088**
**E-mail: forskning@helse-vest.no**

**ISSN 1502-6140**
**ISBN 978-82-8045-015-9**

# Del 1:

# Hovedinntrykk fra årsrapportering 2006

## *Hovedinntrykk – forskningsprosjekter og høyspesialiserte tjenester*

Data fra årsrapportene 2006 for forskningsprosjektene og høyspesialiserte tjenester i Helse Vest (lands- og flerregionale funksjoner, nasjonale og regionale kompetansesenter) presenteres innledningsvis i rapporten. Prosjektene og høyspesialiserte tjenester (funksjonene) blir senere presentert hver for seg, både i form av hovedinntrykk fra hver av de to områdene og som rapporter fra hvert enkelt prosjekt og funksjon (del 2 og 3).

I hovedsak fokuseres det på vitenskapelig produksjon, som bl.a. måles i antall vitenskapelig artikler, dvs. artikler registrert som vitenskapelige artikler i PubMed, og avlagte doktorgrader.

**Årets rapportering viser at forskningsproduksjonen stort sett er den samme som i 2005, med kun mindre variasjoner.**

**Tabell 1: Antall forskjellige vitenskapelige artikler og doktorgrader 2003-2006**

| | Vitenskapelige artikler | Doktorgrader |
|---|---|---|
| **2003** | 172 | 15 |
| **2004** | 267 | 32 |
| **2005** | 416 | 30 |
| **2006** | 404 | 32 |

**Tabell 2: Vitenskapelige artikler og doktorgrader 2006**

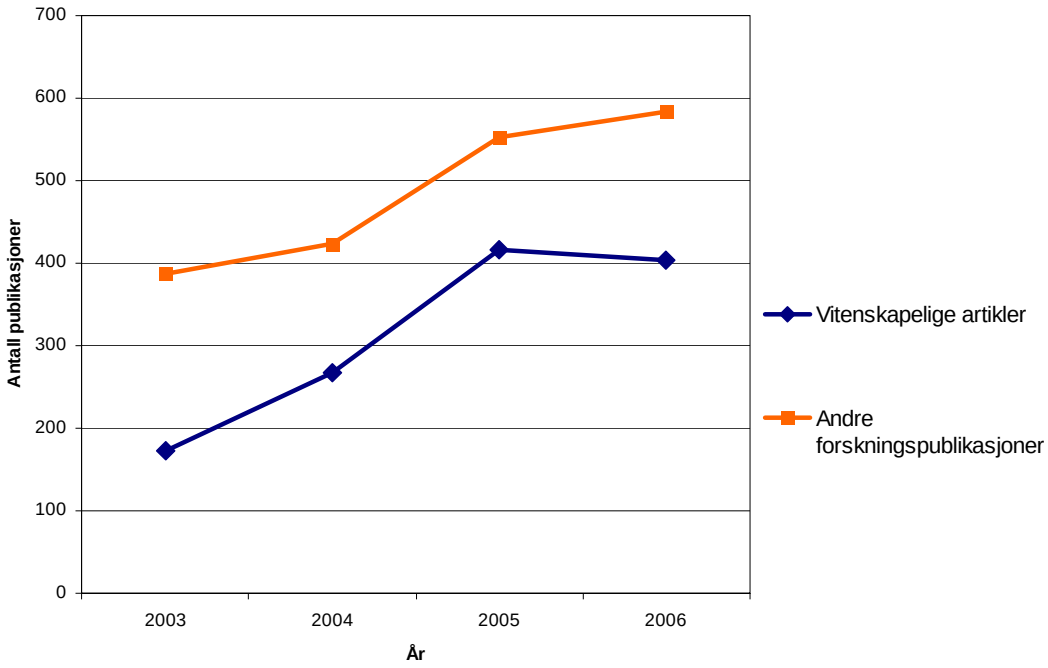
| | Vitenskapelige artikler | | Doktorgrader | |
|---|---|---|---|---|
| | Rapportert | Forskjellige[1] | Rapportert | Forskjellige[1] |
| **Funksjoner** | 160 | 155 | 15 | 13 |
| **Prosjekter** | 457 | 321 | 30 | 22 |
| Totalt | 614 | **404** | 45 | **32** |

Det er en svak økning i antall unike vitenskapelige artikler fra Helse Vestfinansierte forskningsprosjekter, mens det er en liten nedgang i vitenskapelige artikler fra høyspesialiserte tjenester. Det er en økning i antall unike doktorgrader avlagt i 2006. Det er de regionale og nasjonale funksjoner som står for denne økningen, mens prosjektene har en nedgang på 2 doktorgrader. Antall avlagte doktorgrader har stabilisert seg, og som også nevnt i fjorårets rapport, er det først i 2007 at Helse Vests ressursinnsats i forskerutdanningen forventes å gi ekstra avkastninger.

Figur 1 viser utviklingen i antall rapporterte unike vitenskapelige artikler og andre forskningspublikasjoner[2] de siste 4 årene, og støtter hovedkonklusjonen om at årets forskningsproduksjon i hovedsak er den samme som i 2005.

[1] Tallene i kolonnene merket "Forskjellige" kan ikke summeres, fordi flere artikler og doktorgrader er innmeldt fra både prosjekter og funksjoner, noe som for øvrig er en indikasjon på forskningssamarbeid.

**Figur 1: Vitenskapelig artikler og annen forskningsproduksjon 2003 – 2006**




## Årets topplister

**Tabell 3: Topplister innen forfatterskap 2006 – basert på innrapporterte artikler[3]**

| Førsteforfatter | Antall | Uansett posisjon | Antall | Sisteforfatter | Antall |
|---|---|---|---|---|---|
| Gulsvik, A | 4 | Lønning, PE | 20 | Aarsland, D | 9 |
| *Raeder, M* | 4 | Larsen, J | 16 | Gjertsen, B | 9 |
| Lønning, PE | 4 | Gjertsen, B | 16 | Bruserud, Ø | 9 |
| Bruserud, Ø | 3 | Bruserud, Ø | 16 | Hugdahl, K | 8 |
| *Gøransson, LG* | 3 | Hugdahl, K | 15 | Gilhus, NE | 8 |
| *Pallesen, S* | 3 | Aarsland, D | 15 | Vedeler, CA | 7 |
| *Owe, JF* | 3 | Gulsvik, A | 13 | Lønning, PE | 7 |
| *Sivertsen, B* | 3 | Eide, GE | 13 | Akslen, L | 6 |
| *Bletsa, A* | 3 | Akslen, L | 13 | Gulsvik, A | 6 |
| Skeie, GO | 3 | Wentzel-Larsen, T | 13 | Steen, V | 5 |
| *Bell, RF* | 3 | Gilhus, NE | 12 | Myhr, KM | 5 |
| *Arnesen, T* | 3 | Janson, C | 12 | Berstad, A | 5 |
| *Ånensen, N* | 3 | Bjerkvig, R | 11 | Severinsson, E | 4 |
| Cox, RJ | 3 | Irgens, LM | 10 | Nordrehaug, JE | 4 |
| | | Vedeler, C | 10 | Wiig, H | 4 |
| | | Hausken, T | 10 | Lillehaug, JR | 4 |
| | | Svanes, C | 10 | | |

[2] Publikasjoner som ikke finnes i PubMed.
[3] Det tas et lite forbehold om navnelikhet. ÆØÅ i navnet kan også være en potensiell feilkilde, da noen tidsskrift bruker øæå, mens andre transkriberer disse. Begge deler er forsøkt kontrollert så langt som mulig.

**Førsteforfattere:** Navnene som er uthevet (kursiv og lysere bakgrunn) er doktorgradsstipendiater. De fleste av disse har disputert i løpet av 2006 (se liste bak i rapporten). Dette viser at de fleste artikler som inngår i avhandlingen, publiseres i siste år av stipendperioden.

**Uansett plassering:** Fjorårets topp, Kenneth Hugdahl, hadde 17 publikasjoner. I årets oversikt når han nesten opp i samme antall publikasjoner, men må se 4 stykker foran seg på listen, med Per Eystein Lønning på topp med 20 publikasjoner.

Blant topplasseringene på alle tre listene finner vi Per Eystein Lønning og Øystein Bruserud. Gratulerer med god innsats!

## *Høyspesialiserte tjenester*

Helse- og omsorgsdepartementet oppjusterte sin liste over lands- og flerregionale funksjoner og nasjonale kompetansesentre i juni 2006[4]. For Helse Vest medførte dette at to nye flerregionale funksjoner er kommet inn på listen: *Standard allogen benmargstransplantasjon*, som rapporterer for første gang, og *Kateterbasert ablasjonsbehandling av hjertearytmier*, som sist var inne på listen i 2003. I tillegg besluttet Helse Vest RHF at senter for genterapi skulle avvikles som regionalt kompetansesenter, da dette senteret var å regne som en ren forskningsenhet. Senter for genterapi er derfor ikke inkludert i årets rapport.

I løpet av 2006 er det foretatt en nasjonal gjennomgang av høyspesialiserte tjenester. Rapporten *Framtidig organisering av høyspesialiserte helsetjenester*, som var ferdig høsten 2006, gir en oppsummering av problemområdene ved dagens organisering og praksis, og kommer med anbefalinger både i forhold til begrepsbruk, organisering, videre gjennomgang og kriterier for avvikling og oppretting av funksjoner. Rapporten er oversendt oppdragsgiver Helse- og omsorgsdepartementet for videre behandling.

I årets rapportering beskrives funksjonenes hovedoppgaver og aktivitet i 2006. Det rapporteres både på nøkkeltall og i form av en tekstlig beskrivelse av aktiviteter knyttet til foretakenes fire hovedoppgaver (pasientbehandling, utdanning av helsepersonell, forskning og opplæring av pasienter og pårørende), og der eventuelle endringer i forhold til året før også er beskrevet. For nærmere informasjon om hver enkelte funksjon, se rapportens del 2. Nedenfor presenteres noen hovedtrekk ved årets rapportering fra funksjonene.

**Tabell 4: Høyspesialiserte tjenester - fordelt på kategori og tilhørighet**

| Kategori | Helse Bergen | Helse Stavanger | Antall |
|---|---|---|---|
| **Landsfunksjoner** | 4 | 0 | **4** |
| **Flerregionale funksjoner** | 6 | 0 | **6** |
| **Nasjonale kompetansesentre** | 12 | 1 | **13** |
| **Regionale kompetansesentre** | 5 | 1 | **6** |
| Sum | **27** | **2** | **29** |

[4] Jfr. vedlegg til Rundskriv I-19/2003 på regjeringens nettside: http://www.regjeringen.no/nb/dep/hod/dok/rundskriv.html?id=1903

29 landsfunksjoner, flerregionale funksjoner, nasjonale og regionale kompetansesentre (samlebegrep = funksjonene) har rapportert sin virksomhet i 2006. *Landsfunksjonen for elektiv hyperbarmedisinsk behandling* og *Nasjonalt kompetansesenter for hyperbarmedisin* har levert en felles rapport. Alle funksjoner som har status som nasjonal eller regional funksjon har rapportert i 2006[5].

## Nøkkeltall

Det er innrapportert **200,5** årsverk knyttet til funksjonene, og dette er en liten nedgang i forhold til i fjor:

2005: **206 årsverk**
2004: **199 årsverk**
2003: **211 årsverk**

Funksjonene har samlet sett hatt en svak nedgang i antall vitenskapelige artikler:

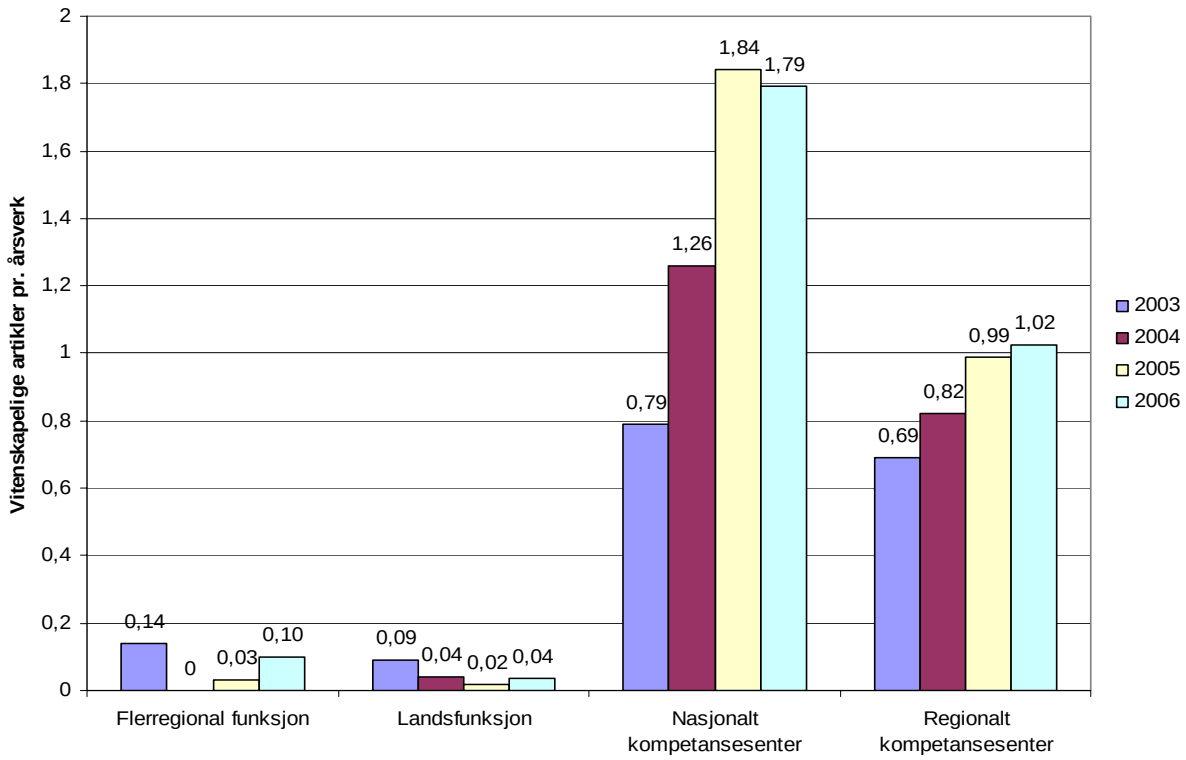
**Tabell 5: Forskningsproduksjon fordelt på kategori, 2003 - 2006**

| | Vitenskapelig artikler | | | |
|---|---|---|---|---|
| | **År 2003** | **År 2004** | **År 2005** | **År 2006** |
| **Landsfunksjoner** | 5 | 2 | 1 | 2 |
| **Flerregionale funksjoner** | 5 | 0 | 1 | 4 |
| **Nasjonale kompetansesentre** | 49 | 64 | 96 | 104 |
| **Regionale kompetansesentre** | 40 | 50 | 66 | 50 |
| Sum rapporterte artikler | **99** | **116** | **164** | **160** |
| Forskjellige artikler | **95** | **107** | **160** | **155** |

Antall vitenskapelige artikler knyttet til regionale kompetansesentre har gått ned, og årsaken til dette er trolig at Kompetansesenter for genterapi ikke er med i tallene for 2006. Genterapi hadde en høy produksjon av vitenskapelige artikler i forhold til årsverk. Samtidig slår ikke dette merkbart ut i forhold til vitenskapelige artikler pr. ansatt, se figur 2. Antall artikler for nasjonale kompetansesentre har økt, men artikler pr. ansatt har likevel en svak nedgang.

[5] Unntaket, slik det har vært hvert år, er kompetansesentrene formidlingssenter i geriatri og legevaktmedisin, som begge både administrativt og økonomisk ligger under Universitetet i Bergen. *Nasjonalt ryggnettverk – forskning*, som også har vært lagt under Universitetet i Bergen, ble avviklet som nasjonalt senter i løpet av 2006.

**Figur 2: Vitenskapelige publikasjoner pr. årsverk, 2003 – 2006**




## Kvalitetsregistre, biobanker og pågående forskningsprosjekter

Det er rapport inn 8 medisinske kvalitetsregistre og 14 biobanker tilknyttet funksjonene. Innrapportering av biobanker var for første gang med i rapporteringsskjemaet. Kun 4 funksjoner rapporterer at de har tilknyttede biobanker: *Nasjonalt kompetansesenter for Multippel sklerose* (7 biobanker), *Nasjonalt kompetansesenter i porfyrisykdommer* (5 biobanker), *Nasjonalt kompetansesenter for nefropatologi* (1 biobank) og *Regionalt kompetansesenter for klinisk forskning* (1 biobank). For nærmere detaljer, se bl.a. oversikt over samtlige innrapporterte biobanker organisert etter ansvarlig institusjon i rapportens del 4.

Det er rapportert 163 pågående forskningsprosjekter tilknyttet funksjonene. 43 av prosjektene (26, 4 %) av disse er helt eller delvis finansiert av Helse Vest[6]. Dette utgjør 20,6 % av alle Helse Vest finansierte prosjekter i 2006[7].

18 av funksjonene har minst ett tilknyttet prosjekt finansiert av Helse Vest i 2006, og de 43 prosjektene fordeler seg slik på de ulike forskningstyper som finansieres av Helse Vest gjennom Det regionale samarbeidsorganet:

[6] For Helse Vest finansierte prosjekter er det prosjektleder som rapporterer prosjektets tilknytning til en nasjonale eller regional funksjon.
[7] Andel av samtlige prosjekter finansiert av Helse Vest i 2006 (n=209), se under *Helse Vests forskningsprosjekter 2006* for nærmere detaljer om forskningsprosjektene.

**Tabell 6: Helse Vest finansierte prosjekter tilknyttet en funksjon**

| Prosjekttype | Antall prosjekter |
|---|---|
| **Forskningsprosjekt** | 19 |
| **Forskerutdanning - dr.grad** | 11 |
| **Strategiske midler - belønning NFR** | 3 |
| **Prosessmidler** | 3 |
| **Korttidsprosjekt** | 3 |
| **Strategiske midler - sterke miljøer** | 1 |
| **Nasjonalt kvalitetsregister** | 1 |
| **Korttidsstipend** | 1 |
| **Forskerutdanning - postdoc** | 1 |

For nasjonale og regionale funksjoner og sentre betyr dette at 26,4 prosent av pågående prosjekter har helt eller delvis finansiering fra Helse Vest. Omfanget av disse prosjektene kan variere. Det er mulig at Helse Vest prosjektene generelt er mindre enn andre prosjekter, pga. en oppdeling av prosjekter i for eksempel hovedprosjekt, doktorgradsprosjekter, postdoktorprosjekter og prosjekter med midler overført fra forrige. Alle disse har selvstendig rapportertingsplikt.

## Årets topplister for nasjonale og regionale funksjoner

| | Antall |
|---|---|
| **5 på topp - vitenskapelige artikler** | |
| 1. Regionalt kompetansesenter for klinisk forskning | 28 |
| 2. Nasjonalt kompetansesenter i funksjonell magnetisk resonans avbildning (fMRI) | 21 |
| 3. Nasjonalt kompetansesenter for Multippel sklerose | 24 |
| 4. Nasjonalt kompetansesenter for bevegelsesforstyrrelser | 19 |
| 5. Nasjonalt kompetansesenter for søvnsykdommer | 16 |
| **5 på topp - andre forskningspublikasjoner** | |
| 1. Nasjonalt kompetansesenter for Multippel sklerose | 41 |
| 2. Nasjonalt kompetansesenter i funksjonell magnetisk resonans avbildning (fMRI) | 41 |
| 3. Nasjonalt kompetansesenter for leddproteser | 39 |
| 4. Nasjonalt kompetansesenter for søvnsykdommer | 35 |
| 5. Nasjonalt kompetansesenter for helsetjenestens kommunikasjonsberedskap | 24 |
| **5 på topp – pågående forskningsprosjekter** | |
| 1. Nasjonalt kompetansesenter i funksjonell magnetisk resonans avbildning (fMRI) | 29 |
| 2. Nasjonalt kompetansesenter for Multippel sklerose | 24 |
| 3. Nasjonalt kompetansesenter for søvnsykdommer | 15 |
| 4. Regionalt kompetansesenter i sykehushygiene | 11 |
| 5. Nasjonalt kompetansesenter for helsetjenestens kommunikasjonsberedskap | 10 |

Tre nasjonale kompetansesentre er inne blant alle topplistene: *Nasjonalt kompetansesenter* for *multippel sklerose*, *Nasjonalt kompetansesenter i funksjonell magnetisk resonans avbildning* og *Nasjonalt kompetansesenter for søvnsykdommer*. Blant disse er det nok ***Nasjonalt kompetansesenter i funksjonell magnetisk resonans avbildning*** som går av med seieren med 1 førsteplass og to andreplasser. Gratulerer med god innsats!

## *Helse Vests forskningsmidler 2006*

Helse Vests forskningsmidler fordeles av Det regionale samarbeidsorganet mellom helseforetakene og universitetene i regionen. Det er innsendt rapporter fra **209 prosjekter**. Noen få prosjekter (8) har ikke sendt inn rapport eller det er gitt andre typer opplysninger om prosjektet, se liste bak i rapporten. Totalt er det altså 217 prosjekter som har fått tilsendt rapporteringsskjema, og dette er en økning på 17,3 % i forhold til i 2005-rapporteringen.

Forskningsprosjektene har rapportert forskningsproduksjon i form av vitenskapelige artikler (PubMed-registrerte), avlagte doktorgrader og andre forskningspublikasjoner. I tillegg har prosjektlederne rapportert tilknyttede biobanker og annen informasjon knyttet til lover og forskrifter.

Prosjektlederne har selv klassifisert eget prosjekt i forhold til fagområde, høyspesialiserte tjenester[8], satsinger i Norsk helseplan og forskningskategori (klinisk forskning, translasjonsforskning m.v.).

I tillegg har prosjektlederne gitt et sammendrag av prosjektet og oppnådde forskningsresultater i et populærvitenskapelig innlegg. Se for øvrig del 3 for nærmere informasjon om hvert enkelt prosjekt.

### Prosjekttyper og vitenskapelig produksjon

Forskningsmidlene tildeles ulike prosjekttyper. De totalt 217 prosjektene som har hatt midler fra Helse Vest i 2006 fordeler seg slik på prosjekttype:

**Tabell 7: Forskningsprosjektene etter prosjekttype**

| Prosjekttype | Antall prosjekter |
|---|---|
| Forskningsprosjekt (flerårig) | 76 |
| Forskerutdanning - dr.grad | 69 |
| Strategiske midler (alle typer) | 29 |
| Forskerutdanning - postdoc | 13 |
| Prosessmidler (mindre helseforetak) | 10 |
| Korttidsprosjekt | 10 |
| Utenlandsstipend | 5 |
| Korttidsstipend | 5 |

Det er rapportert inn 457 vitenskapelige artikler fra prosjektene hvorav 321 er forskjellige. I tillegg er det rapportert inn 300 andre forskningspublikasjoner.

[8] 43 prosjekter har meldt at de har tilknytning til en regional eller nasjonal funksjonen, se gjennomgang av dette under sammenfatningen av *Nasjonale og regionale funksjoner*.

Det er rapportert inn 29 doktorgrader hvorav 22 er unike. Disse doktorgradene fordeler seg på 20 forskjellige hovedveiledere.

**Tabell 8: Antall forskjellige vitenskapelige artikler og doktorgrader 2003-2006, prosjekter**

| | 2003 | 2004 | 2005 | 2006 |
|---|---|---|---|---|
| **Vitenskapelige artikler** | 102 | 215 | 314 | 321 |
| **Doktorgrader** | 10 | 28 | 24 | 22 |

De 321 vitenskapelige artiklene fordeler seg på 196 forskjellige tidsskrift – en god spredning med andre ord. Nedenfor gis en oversikt over tidsskriftene med 5 eller flere artikler:

| Tidsskrift | Artikler |
|---|---|
| Acta Neurol Scand Suppl | 22 |
| Tidsskr Nor Laegeforen | 13 |
| Curr Pharm Biotechnol | 12 |
| Scand J Immunol | 11 |
| Cancer Immunol Immunother | 10 |
| Clin Cancer Res | 9 |
| Respir Med | 8 |
| Acta Orthop | 7 |
| Radiother Oncol | 6 |
| Int J Cancer | 6 |
| Eur J Neurol | 6 |
| Eur Respir J | 5 |
| Diabetes | 5 |
| Acta Oncol | 5 |
| J Neurol Neurosurg Psychiatry | 5 |
| Thorax | 5 |
| Acta Anaesthesiol Scand | 5 |
| Proc Natl Acad Sci U S A | 5 |

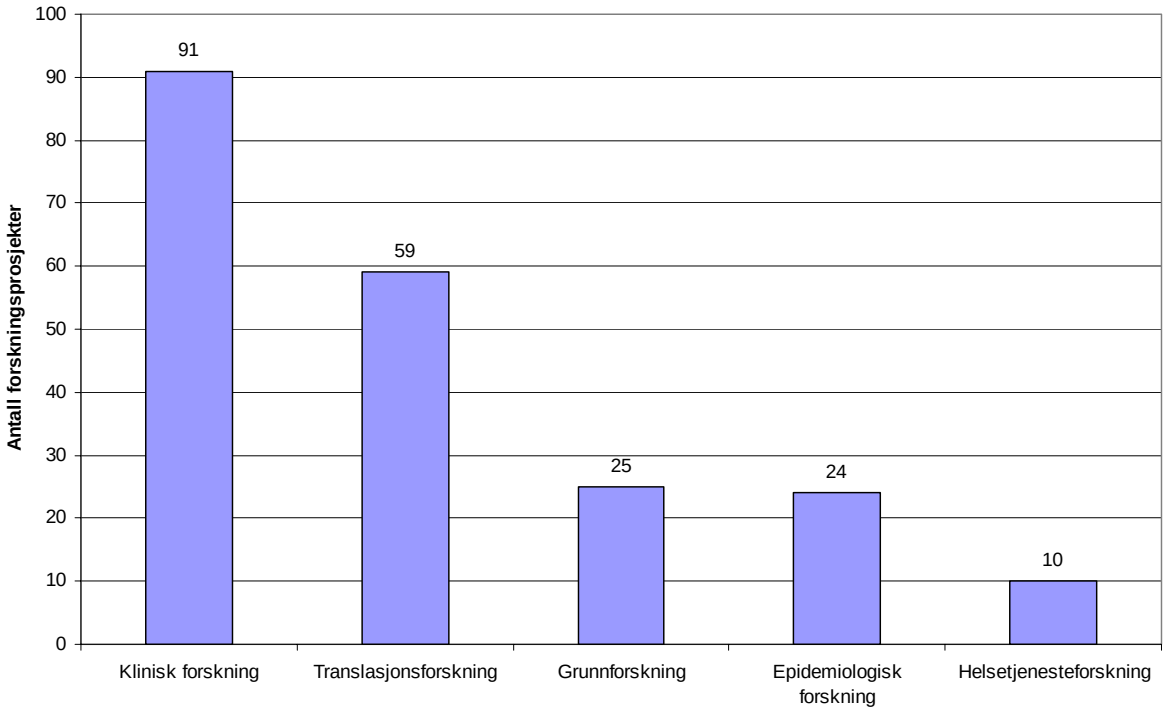
## Klassifisering av prosjektene

Som nevnt innledningsvis har prosjektlederne selv klassifisert prosjektene i ulike kategorier.

### Forskningskategori

Denne klassifiseringen er også brukt som inndeling av prosjektene i del 3 av rapporten – presentasjon av forskningsprosjektene 2006. De 209 prosjektene som har rapportert fordeler seg slik på forskningskategori, og vi ser at klinisk forskning og translasjonsforskning er de to store kategoriene:

**Figur 3: Forskningsprosjekter 2006 – klassifisert etter forskningskategori. Antall i hver kategori.**




Som det går fram av listen nedenfor tildeles de to store kategoriene omtrent like mye midler. Det kan dermed se ut som at kliniske prosjekter er mindre i omfang enn prosjekter klassifisert som translasjonsforskning, men det tas forbehold om at eventuelle andre finansieringskilder enn Helse Vest ikke er oppgitt.

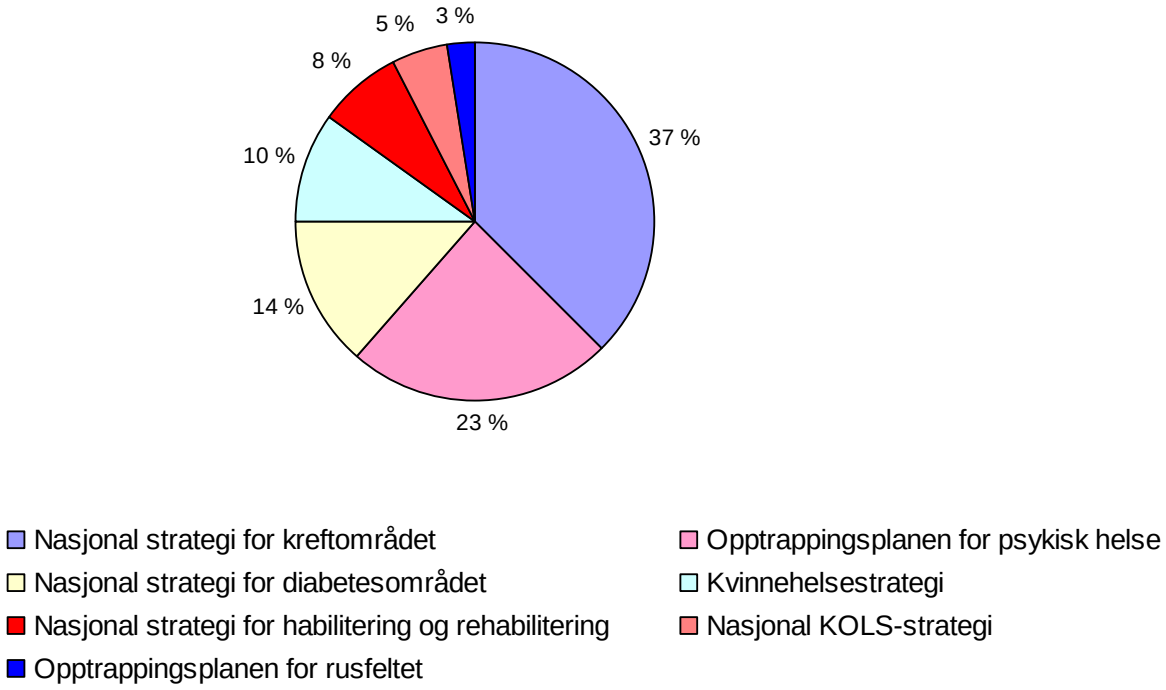
| **Prosjektkategori** | **Tildelt beløp (mill)**[9] |
|---|---|
| Epidemiologisk forskning | 13,7 |
| Grunnforskning | 14,9 |
| Helsetjenesteforskning | 4,7 |
| Klinisk forskning | 34,8 |
| Translasjonsforskning | 32,2 |

## Klassifisering ut fra strategiområder i Nasjonal helseplan

Hele 80 av 209 prosjekter har rapportert at de er tilknyttet et av strategiområdene i Nasjonal helseplan. Figuren nedenfor viser fordelingen av disse 80 på de ulike områdene:

[9] Tildelt beløp inkluderer tildelt beløp 2006 + overført beløp fra 2005.

**Figur 4: Prosjekter fordelt på strategiområde i Nasjonal helseplan (N=80)**




## Klassifisering etter ISI fagfelt

NIFU STEP har gjennomført en bibliometrisk undersøkelse av forskningen i kliniske fag 2000-2005 på oppdrag fra Sosial- og helsedirektoratet. I rapporten fra 2006 er det foretatt en inndeling i fagfelt gjennom et definert utvalg av tidsskrifter. Hver enkelt artikkel kan berøre flere fagfelt, og hvert tidsskrift kan publisere artikler fra ulike fagfelt. I rapporten står det videre:

> *Vi har tatt utgangspunkt i den faginndelingen av tidsskrifter som Thomson ISI benytter, men den er modifisert og korrigert i tilfeller hvor det forelå klare feil eller muligheter for forenklinger. Det er viktig for undersøkelsen at*
>
> 1) *inndelingen av selve fagfeltene er mest mulig hensiktsmessig og "treffer riktig" i forhold til helsesektorens kunnskapsbehov om egen forskning, og*
> 2) *at det enkelte tidsskrift er sortert så riktig som mulig i forhold til denne faginndelingen.*
>
> *Faginndelingen av tidsskrifter er det temaet som har vært drøftet mest med styringsgruppen. Dette har vært det vanskeligste punktet for gjennomføringen av undersøkelsen. Ingen av oss som har arbeidet med eller kommentert undersøkelsen, mener at løsningen som så langt foreligger er ideell. Den må det arbeides videre med.*

I den bibliometriske undersøkelsen inngår 29 fagfelt, som er valgt ut ved å måle helseforetakenes andel av alle norske artikler i fagfeltene.

Også i tidligere årsrapporter fra Helse Vest er det brukt en klassifisering av prosjektene. For årets rapportering ble inndelingen fra den bibliometriske undersøkelsen brukt, som til tross for svakhetene nevnt ovenfor, gir en mer spesifikk inndeling av fagfelt enn tidligere anvendte inndelinger. Valget gir også en viss mulighet til å sammenligne Helse Vest-tallene med

gjennomsnittstallene i den bibliometriske undersøkelsen der artikler fra Danmark, Norge og Sverige fra 2000-2005 er forsøkt plassert i de valgte fagfeltene.

Listen nedenfor viser hvordan prosjektlederne i Helse Vest har plassert sin forskning innen (stort sett) de samme fagfeltene. I tillegg er det også gitt informasjon om tildelt beløp, antall vitenskapelige artikler og doktorgrader innen hvert fagfelt. Det kan se ut som det er en sammenheng mellom tildelt beløp[10] og produksjon, selv om vitenskapelige artikler nok sjeldent blir publisert samme år som de blir finansiert. Det tas også forbehold med bakgrunn i at eventuell finansiering fra andre finansieringskilder enn Helse Vest ikke er innrapportert.

| ISI-fagfelt | Antall prosjekter | Tildelt beløp (mill) | Vitenskapelige artikler[11] | Doktorgrader |
|---|---|---|---|---|
| Anesthesia & Intensive Care | 8 | 6,4 | 6 | 0 |
| Cardiac & Cardiovascular Systems | **24** | 13,5 | 72 | 4 |
| Dermatology & Veneral Diseases | 1 | 0,1 | 2 | 0 |
| Endocrinology & Metabolism | **19** | 12,1 | 23 | 5 |
| Gastroenterology & Hepatology | 6 | 1,9 | 14 | 1 |
| Geriatrics & Gerontology | 1 | 0,2 | 0 | 0 |
| Health Care Science & Services | 9 | 3,9 | 5 | 1 |
| Hematology | 8 | 3,8 | 15 | 0 |
| Immunology | 5 | 1,7 | 18 | 3 |
| Infectious Diseases | 7 | 2,8 | 10 | 0 |
| Neurology | 13 | 6,6 | 64 | 0 |
| Nursing | 1 | 0,6 | 0 | 0 |
| Obstetrics & Gynecology | 3 | 1,2 | 2 | 0 |
| Oncogenesis & Cancer Research | **28** | 14,5 | 122 | 8 |
| Ophthalmology | 3 | 0,5 | 2 | 0 |
| Ortopedics | 5 | 2,8 | 11 | 0 |
| Otorhinolaryngology | 2 | 0,2 | 10 | 0 |
| Pediatrics | 7 | 1,5 | 7 | 1 |
| Psychiatry & Clinical Psychology | **26** | 12,2 | 31 | 6 |
| Public, Environmental & Occupational Health | 1 | 0,4 | 0 | 0 |
| Radiology, Nuclear Medicine & Medical Imaging | 4 | 1,4 | 3 | 0 |
| Rehabilitation | 3 | 1,2 | 0 | 0 |
| Respiratory diseases and allergy | 9 | 3,8 | 31 | 1 |
| Substance Abuse | 2 | 1,8 | 0 | 0 |
| Surgery | 6 | 1,9 | 1 | 0 |
| Urology & Nephrology | 8 | 3,2 | 4 | 0 |
| **Totalt** | **209** | **100,2** | | |

[10] Gjelder tildeling fra Helse Vest gjennom Det regionale samarbeidsorganet. Tallene inkluderer tildelt beløp 2006 + overført beløp 2005

[11] På samme måte som for innrapporterte artikler innen hver av kategoriene prosjekter og høyspesialiserte tjenester, gir det liten mening å summere antall artikler ettersom de kan være rapportert inn fra prosjekter i flere fagfelt. Antall artikler innen hver kategori er imidlertid forskjellige.

En sammenligning av antall vitenskapelige artikler i Helse Vest rapporteringen med gjennomsnittstallene i den bibliometriske undersøkelsen der artikler fra Danmark, Norge og Sverige fra 2000-2005, viser at på områdene *Cardiac & Cardiovascular Systems*, *Neurology* og *Oncogenesis & Cancer Research*, er forskningsproduksjonen i Helse Vest til dels relativt betydelig større enn gjennomsnittet i de tre landene. Spesielt gjelder dette for kreftforskningen. På områdene *Immunology*, *Public, Environmental & Occupational Health* og *Surgery* står forskningsproduksjonen i Helse Vest relativt for en mindre andel enn gjennomsnittet.

## Forskerutdanning – doktorgradsstipend

Rundt 70 stipendiater ble i 2006 finansiert av Helse Vests forskningsmidler gjennom tildelte doktorgradsstipend. De aller fleste stipendiatene søker om og får 3 års stipend, som tas ut i enten 100 % eller 50 % stilling (sistnevnte utgjør rundt 10 % av stipendiatene). 60 % av stipendiatene er kvinner.

I tillegg finansieres minst 4 stipendiater gjennom strategiske midler, men disse er ikke med i oversiktene nedenfor. Det er heller ikke stipendiatene som får tildelt korttidsstipend for fullføring av doktorgraden (gjelder fem prosjekter i 2006).

Stipendiatene har også klassifisert sine prosjekter i bl.a. forskningskategori og ISI fagfelt. Stipendiatene skiller seg noe ut fra alle prosjektene sett under ett i klassifiseringen i forskningsstrategi:

**Tabell 9: Fordeling på forskningskategori, % av totalt antall (N)**

| | Stipendiater (% av totalt) | Alle prosjekter (% av totalt) |
|---|---|---|
| **Epidemiologisk forskning** | 13 | 11 |
| **Grunnforskning** | 10 | 12 |
| **Helsetjenesteforskning** | 1 | 5 |
| **Klinisk forskning** | 53 | 44 |
| **Translasjonsforskning** | 22 | 28 |
| **Totalt** | **N=68** | **N=209** |

Stipendiatene fordeler seg på 20 ulike ISI fagfelt, med *Cardiac & Cardiovascular Systems* (11 stipendiater), *Oncogenesis & Cancer Research* (8 stipendiater) og *Psychiatry & Clinical Psychology* (8 prosjekter) som de tre største.

## Administrasjon av prosjektene

Oversikten nedenfor viser hvem som administrerer prosjektene som har fått tildelt midler fra Helse Vest:

| Regnskapsfører | Beløp (mill) |
|---|---|
| Innovest AS | 40,1 |
| Helse Bergen HF | 25,9 |
| Stavanger Helseforskning AS | 10,5 |

| | |
|---|---|
| Universitetet i Bergen | 10,1 |
| Unifob AS | 5,6 |
| Haraldsplass Diakonale Sykehus | 2,8 |
| Helse Fonna HF | 1,6 |
| Universitetet i Stavanger | 1,3 |
| Helse Førde HF | 0,7 |
| Diakonissehjemmets høgskole | 0,6 |
| Helse Stavanger HF | 0,5 |
| Høgskulen i Sogn og Fjordane | 0,3 |
| R-BUP | 0,2 |
| Annen | 0,1 |

## Lover og forskrifter

**Helseregistre**
130 prosjekter (av 209) 62,2 % oppgir at prosjektet benytter helse- og personopplysninger. Disse prosjektene fordeler seg på 96 unike meldinger/konsesjoner etter personvernlovgivningen. (Tilsynsmyndighet: Datatilsynet)

Samtlige helseforetak, universitet og høgskoler i regionen har oppnevnt NSD som personvernombud for forskning. Melding/konsesjon etter personvernlovgivningen innvilges kun dersom prosjektet kan vise til klarering fra en regional etikkomité (REK), når dette er påkrevd.

**Forskningsbiobank**
75 prosjekter (av 209) 35,9 % oppgir at prosjektet benytter humant biologisk materiale fra forskningsbiobank. Disse prosjektene fordeler seg på 67 unike forskningsbiobanker registrert hos Biobankregisteret, Folkehelseinstituttet (Tilsynsmyndighet: Helsetilsynet)

En forskningsbiobank kan kun bli registrert i Biobankregisteret hos Folkehelseinstituttet dersom den er klarert av en regional etikkomité samt at Helse- og omsorgsdepartementet har godkjent opprettelsen av biobanken etter biobankloven.

**Forsøksdyr**
44 prosjekter (av 209) 21,1 % oppgir at prosjektet gjør bruk av forsøksdyr. Disse prosjektene fordeler seg på 38 klareringer fra Forsøksdyrsutvalget (Tilsynsmyndighet: Mattilsynet).

I 19 prosjekter (av 209) 9,1 % oppgir prosjektleder at det både benyttes helse- og personopplysninger og forsøksdyr.

## *Belønningsmidler for forskningsproduksjon*

En av de strategiske satsingene vedtatt av Det regionale samarbeidsorganet er belønning av forskningsproduksjon i form av vitenskapelige artikler og avlagte doktorgrader. Det er utarbeidet retningslinjer for belønningsmidlene, som også ligger tilgjengelig på nettsiden til Samarbeidsorganet.

Som utgangspunkt for belønning av produktive forskningsmiljø brukes Helse- og omsorgsdepartementets målesystem, der det inngår artikler med adresser fra ett eller flere

sykehus i regionen, samt doktorgrader der mer enn 50 % av kandidatens doktorgradsarbeid er utført ved eller finansiert av foretak i regionen. Rapporteringskanalene er ISI databasen og årlig faglig rapportering fra Helse Vest.

Samarbeidsorganet har besluttet å gi belønningsmidler til hovedveileder for doktorgradene[12] og til forfattere av artikler i generelle og svært betydningsfulle tidsskrifter, som går inn under nivå 2A:

- Doktorgrader belønnes med kr. 100 000.
- Artikler i nivå 2A belønnes med kr. 50 000 pr forfatter og kr. 100 000 dersom forfatteren står først eller sist på forfatterlisten

Det er i 2006 rapportert på 76 prosjektnumre, og for vel kr. 9,3 mill. i belønningsmidler – et beløp som inkluderer både tildelte midler i løpet av 2006 og overførte midler fra 2005. Mottakere av belønningsmidler blir bedt om å gi en enklere rapport enn den som brukes ved ordinære forskningsmidler.

Belønningsmidlene forutsettes brukt til forskning, og årsrapportene 2006 viser at dette gjøres på ulike måter. Midlene brukes bl.a. til frikjøp av personell, driftsmidler, forprosjektering, presentasjoner i ulike fora. Mange oppgir av stipendiater delfinansieres av belønningsmidlene. I tillegg oppgis konkrete prosjekter som nyter godt av midlene. For nærmere oversikt over dette, se rapportens del 4.

[12] For belønning av doktorgrader gjelder noen presiseringer, se retningslinjene på http://www.helse-bergen.no/forskning/samarbeidsorganet/retnlinjer/

# Del 2:

# Høyspesialiserte tjenester

- **Regionale kompetansesentre**
- **Nasjonale kompetansesentre**
- **Landsfunksjoner**
- **Flerregionale funksjoner**

Regionalt kompetansesenter RK-HB4:

# Kompetansesenter for arvelig kreft

Ansvarlig: **Lars Engebretsen** (leng@helse-bergen.no), Helse Bergen

---

**Kompetansesenteret står for følgende:**

1) **Genetisk utredning og veiledning av pasienter/familier med mistanke om arvelig kreft.**
2) **DNA-analyser av pasienter/familier med mistanke om arvelig kreft. Dette innbefatter diagnostisk og prediktiv gentesting (testing av friske risikopersoner i familier der genfeil er kjent). Senteret har landsfunksjon for testing av det viktigste brystkreftgenet (BRCA1). Metodeutvikling er også en sentral oppgave ved senteret.**
3) **Tilby samt organisere kvalitetssikrede kontrollopplegg for risikopersoner.**
4) **Drøfte risikopersoner med tanke på å fjerne organ der vi ikke har et godt kontrollopplegg**
5) **Forskning på gener involvert ved arvelig kreft, herunder å skaffe oversikt over mutasjonsspekteret i den norske befolkningen. Forskning på effekt av helsetiltak, prognose og livskvalitet ved arvelig kreft.**
6) **Satellittjenester ved SUS.**
7) **Utvikle helseplaner og drive bred forskning i samarbeid med andre institusjoner i Norge. Aktivt med i NGAG (norsk gruppe for arvelig kreft)**

**http://www.helse-bergen.no/avd/arveligkreft/**

## Beskrivelse av aktivitet 2006 i forhold til helseforetakenes fire hovedoppgaver

**Pasientbehandling:**
Pasientbehandling er altså todelt: i)genetisk utredning og veiledning, ii) gentesting.

Ad i) Genetisk utredning og veiledning skjer etter internasjonale utarbeidede rekommandasjoner. Det har vært mindre forandringer i disse siste år. Vi har implementert disse endringene i vår metodebok. Vi har utredet pasienter med arvelig bryst/eggstokkreft, arvelig tykktarmskreft, Muir-Torre syndrom, arvelig prostatakreft, arvelig føflekkreft, multiple endokrine neoplasier (MEN1), Cowden syndrom, Li-Fraumeni syndrom,Peutz-Jeger syndrom. I tillegg har mange familier med opphopning av krefttilfeller uten at vi kan relatere disse til spesifikt arvelig kreftsyndrom blitt utredet og veiledet.

Ad ii) I Norge har gentestingen for arvelig kreft blitt fordelt til de ulike medisinsk-genetiske laboratoriene. Vi har nok den største aktiviteten både hva gjelder arvelig brystkreft (BRCA1 testing) og arvelig tykktarmskreft (miss match repair gen). Automatisering av vårt laboratorium har gjort dette mulig.

- ICD-10-koder: Z80.0-9, Z85.0-9

**Utdanning av helsepersonell:**
Bioteknologiloven betinger at genetisk utredning, veiledning og gentesting ved arvelig kreft foregår ved regionsykehusene. Systematisk utdanning av personell utenfor medisinsk-genetisk avdeling er således ikke høyt prioritert. Et viktig unntak fra dette er undervisningen ved genetisk veilederutdanningen (mastergradsstudium ved Universitetet i Bergen).
Genetiske veiledere som har sin utdanning i dette mastergradsprogrammet, utgjør kjernen i arbeidsstokken som utfører genetisk utredning og veiledning av pasienter/familier med arvelig kreft.

Leger har undervist for leger i arvelig kreft (legers videre- og etterutdanning).
Genetiske veiledere og leger hos oss har undervist for kreftsykepleiere ved Stavanger Universitetssykehus og ved sykepleierutdanningen i Bergen.

**Forskning:**
Forskning innen arvelig kreft ved kompetansesenteret er hovedsakelig knyttet til livskvalitetsstudier for å sikre at vår virksomhet gagner pasientene. En ting er genetisk risikoanalyse, en annen ting er at friske personer etter positiv gentest skal leve med vissheten om at de med stor sannsynlighet vil få kreft i framtiden. Dette arbeidet skjer i samarbeid med Psykologisk fakultet, Universitetet i Bergen.
En spesiell utfordring er menn som er bærere av genmutasjon som gir bryst/eggstokkreft hos kvinner. Disse mennene har ofte sterk skyldfølelse for den lidelsen som de har overført til sine døtre. Det har vært forsket lite på denne problemstillingen tidligere.
Ellers samarbeider vi med andre medisinsk-genetiske avdelinger (spesielt vår søsteravdeling ved Radiumhospitalet) om forekomst og fordeling av genmutasjoner som gir arvelig kreft i Norge.

**Undervisning av pasienter og pårørende:**
Viktigste undervisning opplæring av pasienter og deres familier skjer ved den genetiske veiledningssamtalen. I tillegg har genetiske veiledere holdt foredrag i pasientforeninger.

## Nøkkeltall 2006

- 9 årsverk
- Behandlede pasienter:
    - 1244 fra Helse Vest

**Kommentarer til nøkkeltall:**
I tillegg til behandlede pasienter (genetisk utredning og veiledning) har det blitt utført gentesting som følger, totalt: over 8000 oppsett fordelt på:

- Arvelig brystkreft: 7000
- Arvelig tykktarmskreft: 460
- Arvelig svulster i hormonproduserende organ: 665
- Arvelig føflekkreft: 26

## Endringer i aktivitet i forhold til tidligere år

Fortsatt en jevn økning i aktiviteten både hva gjelder pasientutredning/konsultasjoner og sekvensering av gen der mutasjoner gir økt sårbarhet for kreftsykdommer.
Økte teknologiske muligheter gjør at vi kan genteste nye arvelig kreft syndromer. Slik testing skjer delvis i Norge og ved laboratorier i utlandet.
Utviklingen i fagfeltet skjer hovedsakelig ved at kunnskapen innen feltet øker og at befolkningen inklusive fastleger er mer oppmerksom på arvelig kreft.
Kompetansesenteret for arvelig kreft leverte en strategiplan for senteret i perioden 2007-12. Vi har foreløpig ikke mottatt tilbakemeldinger på denne planen. Derfor har ikke de organisatoriske endringer som strategiplanen beskriver, blitt implementert.
Det har vært utført et stort arbeid hva gjelder pasientutredning, veiledning og gentesting i 2006. Endring av virksomheten mot mer forskning og mindre direkte pasientkontakt slik strategiplanen foreskriver, har således ikke blitt iverksatt pr. 31.12.2006.

## Forskningsproduksjon

**2 vitenskapelige artikler publisert i 2006:**

Møller P, Stormorken A, Apold J
"[Handling of hereditary intestinal cancer]"
Tidsskr Nor Laegeforen. 2006;126(15):1937-9
PMID: 16915319

Rudkin TM, Hamel N, Galvez M, Hogervorst F, Gille JJ, Møller P, Apold J, Foulkes WD
"The frequent BRCA1 mutation 1135insA has multiple origins: a haplotype study
in different populations."
BMC Med Genet. 2006;7:15
PMID: 16509964

## Faglige retningslinjer

Metodebok arvelig kreft, 2006

Regionalt kompetansesenter RK-HB6:

# Kompetansesenter for klinisk forskning

Ansvarlig: **Ernst Omenaas** (eome@helse-bergen.no), Helse Bergen

---

**Kompetansesenter for klinisk forskning (KKF)har en sentral rolle i den regionale strategi for styrking av klinisk forskningen i Helse Vest. Senteret innehar og bidrar med høy vitenskapelig kompetanse innen planlegging, gjennomføring, statistisk analyse og publisering av klinisk forskning. Det skal ha viktige stimulerings- og veiledningsfunksjoner i sykehusmiljøet, bidra til kvalitetssikring av forskningen ved de kliniske avdelingene, og være et bindeledd mot de høgskole- og universitetsbaserte forskningsmiljøene. Senteret vil også ha et koordinerende ansvar for nettverksfunksjonene i det regionale helseforetaket.**

**http://www.helse-bergen.no/avd/kkf/**

## Beskrivelse av aktivitet 2006 i forhold til helseforetakenes fire hovedoppgaver

**Utdanning av helsepersonell:**
De ansatte ved det regionalt kompetansesenter for klinisk forskning deltar i grunn- og videreutdanningen av helsepersonell og i forskerutdanningen. KKF bidrar dessuten med rådgivning til kliniske forskere i Helse Vest og utlyser årlig korttidsstipend. I 2006 finansierte KKF 10 stipendiater.

**Forskning:**
KKF har sekretariatsfunksjonen for Det regionale samarbeidsorganet og arrangerer årlig Helse Vests forskningskonferanse. KKF styrer arbeidet forbundet med utlysning, tildeling, rapportering og oppfølging av Helse Vests forskningsmidler. Senteret deltar også i videreutvikling av de nasjonale målesystemene for resultater av og ressursbruk til forskning. Senteret fungerer også som en regional koordinator på vegne av Helse Vest for disse målesystemene og i drøftingen om FRIDA-systemet skal innføres i helseforetakene. Oppgavene for å legge til rette for forskningsvirksomhet er styrket. Dette gjelder spesielt; klinisk forskningspost, kommersialisering av forskning, kvalitets- og forskningsregistre samt sikkerhet knyttet til personvern i forskningsprosjekter.

**Undervisning av pasienter og pårørende:**
KKF synliggjør forskningen overfor samarbeidspartnere, forskere samt overfor pasienter og pårørende gjennom "Ukens forskningsprosjekt" på Helse Bergens internettside. Dette gjøres også gjennom foredragsvirksomhet og undervisning, utarbeidelse av for eksempel Forskningshåndboken, forskningsrapporter, søkbart forskningsregister samt publisering av vitenskapelige artikler. I samarbeid med Informasjonsavdelingen i Helse Bergen har senteret vært medarrangør for de årlige Forskningsdagene.

## Nøkkeltall 2006

- 12,1 årsverk

## Endringer i aktivitet i forhold til tidligere år

NIFU STEP evaluerte i 2005 de regionale kompetansesentrene på oppdrag fra styret i Helse Vest. På denne bakgrunn ble senteret styrket gjennom tilsetting av forskningsrådgivere. Oppgavene knyttet til Det regionale samarbeidsorganet, spesielt håndteringen av forskningssøknader og oppfølging av disse både økonomisk og administrativt har økt kraftig. I 2006 ble det utviklet et nytt

søknadshåndteringssystem eSøknad for Helse Vest sine forskningssøknader. Dette ble tatt i bruk og fikk god omtale.

I tilknytning til det regionale kompetansesenteret ble det i 2006 startet opp en forskningspost for voksne som skal utprøve legemidler og nye teknologier på mennesket for første gang. Det planlegges også en forskningspost for barn. Dette er gjort i et samarbeid med Universitetet i Bergen gjennom Konsortium for translasjonell medisin.

## Forskningsproduksjon

**28 vitenskapelige artikler publisert i 2006:**

Voltersvik P, Bostad L, Dyrhol-Riise AM, Eide GE, Røsok BI, Olofsson J, Asjö B
"Cystatin A and HIV-1 p24 antigen expression in tonsillar lymphoid follicles during HIV-1 infection and during highly active antiretroviral therapy."
J Acquir Immune Defic Syndr. 2006;41(3):277-84
PMID: 16540928

Lehmann S, Bakke PS, Eide GE, Humerfelt S, Gulsvik A
"Bronchodilator reversibility testing in an adult general population; the importance of smoking and anthropometrical variables on the response to a beta2-agonist."
Pulm Pharmacol Ther. 2006;19(4):272-80
PMID: 16169762

Plessen KJ, Grüner R, Lundervold A, Hirsch JG, Xu D, Bansal R, Hammar A, Lundervold AJ, Wentzel-Larsen T, Lie SA, Gass A, Peterson BS, Hugdahl K
"Reduced white matter connectivity in the corpus callosum of children with Tourette syndrome."
J Child Psychol Psychiatry. 2006;47(10):1013-22
PMID: 17073980

Eide GE, Heuch I
"Average attributable fractions: a coherent theory for apportioning excess risk to individual risk factors and subpopulations."
Biom J. 2006;48(5):820-37
PMID: 17094346

Karlsdottir A, Paul Muren L, Wentzel-Larsen T, Johannessen DC, Bakke A, Ogreid P, Johan Halvorsen O, Dahl O
"Radiation dose escalation combined with hormone therapy improves outcome in localised prostate cancer."
Acta Oncol. 2006;45(4):454-62
PMID: 16760182

Gjerstad MD, Alves G, Wentzel-Larsen T, Aarsland D, Larsen JP
"Excessive daytime sleepiness in Parkinson disease: is it the drugs or the disease?"
Neurology. 2006;67(5):853-8
PMID: 16966550

Dalen K, Bruarøy S, Wentzel-Larsen T, Nygaard M, Laegreid LM
"Non-verbal learning disabilities in children with infantile hydrocephalus, aged 4-7 years: a population-based, controlled study."
Neuropediatrics. 2006;37(1):1-5
PMID: 16541361

Smith I, Bjørnevik AT, Augland IM, Berstad A, Wentzel-Larsen T, Halstensen A
"Variations in case fatality and fatality risk factors of meningococcal disease in Western Norway, 1985-2002."
Epidemiol Infect. 2006;134(1):103-10
PMID: 16409656

Myrseth E, Møller P, Wentzel-Larsen T, Goplen F, Lund-Johansen M
"Untreated vestibular schwannomas: vertigo is a powerful predictor for health-related quality of life."
Neurosurgery. 2006;59(1):67-76; discussion 67-76
PMID: 16823302

Gulsvik A, Omenaas ER
"Heath care, management and guidelines of obstructive lung disease in the Nordic

countries."
Respir Med. 2006;100 Suppl A:S1
PMID: 16822660

Thangarajh M, Masterman T, Helgeland L, Rot U, Jonsson MV, Eide GE, Pirskanen R, Hillert J, Jonsson R
"The thymus is a source of B-cell-survival factors-APRIL and BAFF-in myasthenia gravis."
J Neuroimmunol. 2006;178(1-2):161-6
PMID: 16820216

Vederhus BJ, Eide GE, Natvig GK
"Psychometric testing of a Norwegian version of the Premature Infant Pain Profile: an acute pain assessment tool. A clinical validation study."
Int J Nurs Pract. 2006;12(6):334-44
PMID: 17176306

Halvorsen T, Skadberg BT, Eide GE, Røksund OD, Markestad T
"Better care of immature infants; has it influenced long-term pulmonary outcome?"
Acta Paediatr. 2006;95(5):547-54
PMID: 16825134

Apelseth TO, Hervig TA, Wentzel-Larsen T, Bruserud O
"Cytokine accumulation in photochemically treated and gamma-irradiated platelet concentrates during storage."
Transfusion. 2006;46(5):800-10
PMID: 16686848

Bernardshaw SV, Øvrebø K, Eide GE, Skarstein A, Røkke O
"Treatment of rectal cancer: reduction of local recurrence after the introduction of TME - experience from one University Hospital."
Dig Surg. 2006;23(1-2):51-9
PMID: 16717469

Eide GE, Heuch I
"A scaled sample space cube used to illustrate attributable fractions."
Biom J. 2006;48(1):93-104
PMID: 16544815

Collett K, Eide GE, Arnes J, Stefansson IM, Eide J, Braaten A, Aas T, Otte AP, Akslen LA
"Expression of enhancer of zeste homologue 2 is significantly associated with increased tumor cell proliferation and is a marker of aggressive breast cancer."
Clin Cancer Res. 2006;12(4):1168-74
PMID: 16489070

Júlíusson PB, Graue M, Wentzel-Larsen T, Søvik O
"The impact of continuous subcutaneous insulin infusion on health-related quality of life in children and adolescents with type 1 diabetes."
Acta Paediatr. 2006;95(11):1481-7
PMID: 17062481

Gómez Real F, Svanes C, Björnsson EH, Franklin KA, Franklin K, Gislason D, Gislason T, Gulsvik A, Janson C, Jögi R, Kiserud T, Norbäck D, Nyström L, Torén K, Wentzel-Larsen T, Omenaas E
"Hormone replacement therapy, body mass index and asthma in perimenopausal women: a cross sectional survey."
Thorax. 2006;61(1):34-40
PMID: 16244093

Hellgren J, Omenaas E, Gíslason T, Jögi R, Franklin KA, Lindberg E, Janson C, Torén K
"Perennial non-infectious rhinitis-an independent risk factor for sleep disturbances in Asthma."
Respir Med. 2006
PMID: 17049441

Smith I, Caugant DA, Høiby EA, Wentzel-Larsen T, Halstensen A
"High case-fatality rates of meningococcal disease in Western Norway caused by serogroup C strains belonging to both sequence type (ST)-32 and ST-11 complexes, 1985-2002."
Epidemiol Infect. 2006;134(6):1195-202
PMID: 16650328

Geisler J, Lønning PE, Krag LE, Løkkevik E, Risberg T, Hagen AI, Schlichting E, Lien EA, Ofjord ES, Eide GE, Polli A, di Salle E, Paolini J
"Changes in bone and lipid metabolism in postmenopausal women with early breast

cancer after terminating 2-year treatment with exemestane: a randomised, placebo-controlled study."
Eur J Cancer. 2006;42(17):2968-75
PMID: 16963261

Moi AL, Wentzel-Larsen T, Salemark L, Wahl AK, Hanestad BR
"Impaired generic health status but perception of good quality of life in survivors of burn injury."
J Trauma. 2006;61(4):961-8; discussion 968-9
PMID: 17033569

Oterhals K, Hanestad BR, Eide GE, Hanssen TA
"The relationship between in-hospital information and patient satisfaction after acute myocardial infarction."
Eur J Cardiovasc Nurs. 2006;5(4):303-10
PMID: 16503198

Johannessen A, Lehmann S, Omenaas ER, Eide GE, Bakke PS, Gulsvik A
"Post-bronchodilator spirometry reference values in adults and implications for disease management."
Am J Respir Crit Care Med. 2006;173(12):1316-25
PMID: 16556696

Oterhals K, Hanestad BR, Eide GE, Hanssen TA
"The relationship between in-hospital information and patient satisfaction after acute myocardial infarction."
Eur J Cardiovasc Nurs. 2006;5(4):303-10
PMID: 16503198

Gunnbjörnsdóttir MI, Franklin KA, Norbäck D, Björnsson E, Gislason D, Lindberg E, Svanes C, Omenaas E, Norrman E, Jõgi R, Jensen EJ, Dahlman-Höglund A, Janson C, RHINE Study Group
"Prevalence and incidence of respiratory symptoms in relation to indoor dampness: the RHINE study."
Thorax. 2006;61(3):221-5
PMID: 16396946

Ulvik B, Wentzel-Larsen T, Hanestad BR, Omenaas E, Nygård OK
"Relationship between provider-based measures of physical function and self-reported health-related quality of life in patients admitted for elective coronary angiography."
Heart Lung 2006; 35(2):90-100
PMID: 16543037

## 14 forskningspublikasjoner i 2006:

Båtsvik B
"Helserelatert livskvalitet i ungdomsalder hos tidligere ekstremt premature barn"
Hovedfagsoppgave i helsefag, ISF, Univ i Bergen

Lerfald S, Thorstensen R
"Faglig rapportering 2005, forskningsprosjekter, nasjonale og regionale funksjoner"
KKF Forskningsrapport 2006-01, ISBN 82-8045-012-2

Forskere v/Forskerskolen i klinisk medisin
"Sammendrag av vitenskapelige postere fra 2005"
KKF Forskningsrapport 2006-02

Johannessen A
"Brukerveiledning SPSS Data Entry"
KKF Forskningsrapport 2006-03, ISBN 82-8045-013-0

Eide GE
"How to estimate attributable fractions in Stata: A simple introduction"
KKF Forskningsrapport 2006-04, ISBN 82-8045-014-0

Hanssen TA, Nordrehaug JE, Eide GE, Hanestad BR
"Evaluating the effect of a combined reactive and proactive telephone follow-up intervention after acute myocardial infarction. A randomized controlled trial."
Abstrakt fra muntlig innlegg ESC Cardiovasc Nursing Spring meeting in Bergen 2006. Eur J Cardiovasc Nurs 2006: 5 (suppl.1) 46

Oterhals K, Eide GE, Hanssen TA
"What aspects of in-hospital care are important for general satsifaction among patients with acute myocardial infarction?"

Abstrakt fra poster presentert på ESC Cardiovasc Nursing Spring Meeting in Bergen 2006. Eur J Cardiovasc Nurs 2006: 5 (suppl. 1) 33

Hanssen TA, Nordrehaug JE, Eide GE, Hanestad BR
"Improving outcome after myocardial infarction. A randomized controlled trial evaluating the effect of telephone follow-up on exercise and smoking habits."
Abstract presentert som poster på World Congress of Cardiology Barcelona 2006. Lenke online abstract book: http://www.escardio.org/knowledge/congresses/abol/presentation?id=41674 Hjerteforum 2006 (4) 55

Eide GE, Samuelsen, SO
"Attributable Fractions with Survival Times"
Poster at the 27th Annual Conference of the International Society for Clinical Biostatistics (ISCB27) Geneva, Switzerland 27-31 August 2006.

Oterhals K, Eide GE, Hanssen TA
"Education and teaching of the patient and his family or in-hospital information after acute myocardial infarction: What information do and should patients receive?"
Invited oral presentaation, EURO-PCS 2006 Paris, May 2006.

Gulsvik A, Omenaas E, eds
"Health care, management and guidelines of obstructive lung disease in the Nordic countries"
Respir Med 2006; 100: 1S-37S (suppl A) ISSN 0954-6111

Johannessen A, Bakke P, Eagan T, Eide GE, Omenaas E, Skorge TD, Welle I, Gulsvik A
"HOrdalandsundersøkelsen: Astma og KOLS i en generell voksen befolkning i Vest-Norge"
Allergi i praksis 2006; nr 3: 24-30 ISSN 0806-5462

Omenaas E, eds
"Befolkningsstudier av allergi og astma hos barn og voksne"
Allergi i praksis 2006; nr 3: 5 ISSN 0806-5462

Omenaas E
"Kompteansesenter for klinisk forskning i Helse Vest"
Paraplyen 2006; 16 (nr 4): 28-29

## 6 doktorgrader er avlagt i 2006:

Alves G
"Clinical disease progression in Parkinsons disease"
Oktober 2006
Hovedveileder: Jan Petter Larsen

Halvorsen T
"Lung sequelae after premature birth : a population based, controlled, long-term cohort study"
Januar 2006
Hovedveileder: Britt Skadberg

Plessen K J v
"The Role of the Corpus Callosum and Interhemispheric Connectivity in Tourette Syndrome"
Oktober 2006
Hovedveileder: Kenneth Hugdahl

Smith I
"Meningococcal disease : clinical and epidemiological aspects"
Juni 2006
Hovedveileder: Alfred Halstensen

Vatne V
"Clinicopathological and experimental studies on human bladder cancer"
Mars 2006
Hovedveileder: Jens G Høstmark

Vetrhus M
"Selective treatment of symptomatic gallstones"
Januar 2006
Hovedveileder: Karl Søndenaa

**4 pågående forskningsprosjekter ved funksjonen:**

Prosjektnr: Ikke registrert (NSD)
Eide GE, Universitetet i Bergen
"Tilskrivbare andeler - statistisk metodeutvikling"
Prosjektperiode: 1999 - 2007

Prosjektnr: 10684 (NSD)
Gulsvik A, Universitetet i Bergen
"Kroniske lungesykdommer i Bergen"
Prosjektperiode: 2004 - 2017

Prosjektnr: 8577 (NSD)
Hanssen T, Helse Bergen HF
"Livet etter hjerteinfarkt: Utvikling og implementering av en oppfølgingsintervensjon med målsetting bedret sykdomsmestring og livskvalitet - II"
Prosjektperiode: 2001 - 2008

Prosjektnr: 9652-911157 (NSD / Helse Vest)
Omenaas E, Universitetet i Bergen
"Astma og allergi hos unge voksne. En oppfølgingsstudie i Bergen sammenliknet med identiske studier i Norden og Europa"
Prosjektperiode: 2002 - 2010
Forskerutdanning - dr.grad, Birger N. Lærum
Epidemiologisk forskning, Respiratory diseases and allergy

## Biobanker

ID: 1146 (FHI Biobankregisteret)
"Biobank ved klinisk forskningspost Helse Bergen"
Ansvarlig institusjon: Helse Bergen HF
Ansvarshavende: Øfjord ES
Etablert i 2006

Regionalt kompetansesenter RK-HB2:

# Kompetansesenter for lindrende behandling

Ansvarlig: **Dagny Faksvåg Haugen** (dfha@helse-bergen.no), Helse Bergen

---

**Kompetansesenter i lindrende behandling (KLB) skal fremme palliasjon i hele Helseregion Vest ved å øke kompetanse bygget på et helhetlig menneskesyn og gode fagkunnskaper. Dette skal skje gjennom å fremme klinisk arbeid i palliasjon på alle nivåer i helsetjenesten, fremme forskning og fagutvikling og fremme organiseringen av et helhetlig tjenestetilbud. Arbeidet i KLB skal være preget av kompetanse, respekt og engasjement.**

**KLB ble opprettet 1. januar 2001 over Nasjonal kreftplan. Fra 1. januar 2004 er senteret videreført som en integrert del av den ordinære virksomheten i Helse Vest.**

**Helse- og omsorgsdepartementet har definert følgende oppgaver for KLB: 1. Drive forskning og fagutvikling 2. Drive undervisning og opplæring, både overfor sykehus og primærhelsetjenesten 3. Være pådriver og koordinator for en prosess som fører til bedre kompetanse i lindrende behandling i regionen.**

**http://www.helse-bergen.no/lindrendebehandling/**

## Beskrivelse av aktivitet 2006 i forhold til helseforetakenes fire hovedoppgaver

**Pasientbehandling:**
Kompetansesenter i lindrende behandling (KLB) skal ikke drive direkte pasientrettet virksomhet, men være et ressurssenter for helsepersonell. Viktige oppgaver er rådgivning og veiledning til sykehus og primærhelsetjenesten. Også i 2006 har vi hatt mange henvendelser om enkeltpasienter, og vi har gitt pasientnær opplæring. Flere av KLBs medarbeidere har arbeidet med tilrettelegging av pleie i hjemmet og samarbeid mellom sykehus og primærhelsetjenesten.

**Utdanning av helsepersonell:**
I 2006 hadde KLB 205 undervisningsoppdrag med til sammen ca 5200 deltakere fra mange ulike yrkesgrupper: Ved grunn- og videreutdanningene, internundervisning, fagdager, seminarer og kurs. Kursene inkluderer kurs i ti kommuner, fastlegekurs og en modul av Nordisk spesialistkurs i palliativ medisin.
Kompetansesenteret har deltatt aktivt i referansegrupper og planarbeid for videreutdanningene i lindrende behandling og kreftsykepleie i vår region.
Undervisningen ut mot regionen skjer i stadig sterkere grad via nettverkene av ressurssykepleiere. Det er oppnevnt i alt 239 ressurssykepleiere for kreftomsorg og lindrende behandling i Helseregion Vest, og nettverk er så langt formelt etablert og forankret i samarbeidsavtaler i tre av de fire foretaksområdene. Nettverkene skal bidra til bedre samhandling og kompetanseheving ut fra en felles kompetanseplan. I 2006 ble det gjennomført 21 samlinger i lokale nettverksgrupper samt fellessamlinger i alle de fire nettverkene.

**Forskning:**
Det vises til del 3 og 4F. Øvrige prosjekter: Strålebehandling av spyttkjertler hos ALS-pasienter; Utvikling og implementering av standardisert prosedyre for utredning og behandling av malign tarmobstruksjon; Registrering av minimalt invasive prosedyrer innen palliativ behandling; Undersøkelse omkring bruken av ESAS (skjema for symptomregistrering) ved Sunniva sengepost; Utarbeiding av håndbok i lindrende behandling for gamle med demens i sykehjem. Rae F. Bell disputerte i 2006 for PhD-graden med en avhandling innen evidensbasert smertebehandling. Hartwig

Körner er medveileder for stipendiat Helgi Sigurdsson i et forskningsprosjekt vedrørende palliativ behandling av rectumcancer.
Ansatte i KLB har deltatt i flere regionale og nasjonale arbeidsgrupper. Fra 01.11.06 har KLBs leder hatt delvis permisjon for å arbeide som koordinator i EU-prosjektet European Palliative Care Research Collaborative (EPCRC), som koordineres fra Forskningsgruppe smerte og palliasjon ved NTNU.

**Undervisning av pasienter og pårørende:**
KLB skal først og fremst være et ressurssenter for helsepersonell, men vi hadde i 2006 også enkelte undervisningsoppdrag for pasienter, pårørende og publikum. Dette var i hovedsak foredrag for frivillige organisasjoner og skolebesøk. I tillegg til dette kommer opplæring av pasienter og pårørende i hjemmet.

## Nøkkeltall 2006

- 6,6 årsverk

**Kommentarer til nøkkeltall:**
KLB er organisert med en sentral enhet (overlege, undervisningssykepleier og sekretær, 2,6 årsverk) knyttet til et tverrfaglig nettverk av 18 kliniske medarbeidere fra spesialist- og primærhelsetjenesten i hele Helseregion Vest i deltidsstilling.

## Endringer i aktivitet i forhold til tidligere år

I 2006 har KLB satset sterkt på forskning. Det har blitt utarbeidet en forskningsstrategi og opprettet formelt samarbeid med Forskningsgruppe smerte og palliasjon ved Institutt for kreftforskning og molekylær medisin, NTNU, der vi deltar i flere prosjekter sammen med Sunniva klinikk for lindrende behandling, Haraldsplass Diakonale Sykehus. KLB er også med på flere prosjekter innenfor palliativ kirurgi.
Et annet satsingsområde har vært nettverk av ressurssykepleiere, som beskrevet over.
KLB har deltatt aktivt i planarbeid for videreutvikling av palliativ virksomhet i regionen. I september 2006 startet Team i lindrande behandling i Helse Førde. Mobilt palliativt team er i drift i Helse Stavanger, og det er utarbeidet planer for palliative team i Helse Fonna og Helse Bergen. Elleve kommuner i regionen fikk dette året statlige midler til prosjekter innenfor lindrende behandling. KLBs desentraliserte modell gir god mulighet for kontakt med alle disse tiltakene.

## Forskningsproduksjon

**8 vitenskapelige artikler publisert i 2006:**

Kaasa S, Haugen DF
"[The specialist field of palliative medicine]"
Tidsskr Nor Laegeforen. 2006;126(3):326-8
PMID: 16440041

Kaasa S, Haugen DF, Rosland JH
"[Palliative medicine-- research and education in a new specialist field]"
Tidsskr Nor Laegeforen. 2006;126(3):333-6
PMID: 16440043

Bell RF, Kalso E
"Subanesthetic ketamine for cancer pain and scientific rigor in cancer pain trials. A reply to Jackson et al."
J Pain Symptom Manage. 2006;31(5):386
PMID: 16716865

Kaasa S, Haugen DF
"[Palliative medicine]"

Tidsskr Nor Laegeforen. 2006;126(3):294
PMID: 16440030

Bell RF, Dahl JB, Moore RA, Kalso E
"Perioperative ketamine for acute postoperative pain."
Cochrane Database Syst Rev. 2006(1):CD004603
PMID: 16437490

Bell RF, Wisløff T, Eccleston C, Kalso E
"Controlled clinical trials in cancer pain. How controlled should they be? A qualitative systematic review."
Br J Cancer. 2006;94(11):1559-67
PMID: 16705312

Rosland JH, von Hofacker S, Paulsen Ø
"[The dying patient]"
Tidsskr Nor Laegeforen. 2006;126(4):467-70
PMID: 16477287

Haugen DF, Jordhøy MS, Engstrand P, Hessling SE, Garåsen H
"[Organisation of palliative care in and outside hospital]"
Tidsskr Nor Laegeforen. 2006;126(3):329-32
PMID: 16440042

## 6 forskningspublikasjoner i 2006:

Haugen DF, Bakke R, Rosland JH
"How do patients perceive and experience systematic symptom assessment in palliative care? A qualitative interview study."
EAPC Research Forum Venezia 2006

von Hofacker S, Haugen DF, Virkesdal O
"Wie geht es Ihnen heute? ESAS (Edmonton Symptom Assessment Scale): Audit seines Einsatzes auf einer universitären Palliativstation – Ergebnisse bei 50 Patienten"
DGP Hamburg 2006

Holtan A, Kongsgaard UE, Haugen DF
"Episodic pain in hospitalized cancer patients"
EFIC Isanbul 2006

Kaasa S, Haugen DF
"Palliative Care integrated into the Norwegian health plan. A case for the future?"
UICC Washington 2006

Kørner H, Søreide JA
"Palliasjon og kompetanse"
I Sykehuspresten – hverdag og håpet. Hertervig Forlag 2006

Kørner H
"Aspekter ved forskning innen palliativ kirurgi"
Norsk kirurgisk forenings høstmøte 2006

## 1 doktorgrader er avlagt i 2006:

Bell RF
"Evidence and methodology in clinical pain trials with special focus on ketamine"
November 2006
Hovedveileder: Eija Kalso

## 3 pågående forskningsprosjekter ved funksjonen:

Prosjektnr: 15430 (NSD)
Haugen DF, Helse Bergen HF
"Hvordan utføres lindrende behandling ved Haukeland Universitetssjukehus?"
Prosjektperiode: 2006 - 2008

Prosjektnr: 14236 (NSD)
Kaasa S, Annen institusjon
"The PAT-C prototype - pain, physical and cognitive function"
Prosjektperiode: 2006 - 2007

Prosjektnr: 15251 (NSD)
Oldervoll L, Annen institusjon

"Fysisk aktivitet og fysisk funksjon hos palliative pasienter - et klinisk randomisert forsøk og validering av målemetoder"
Prosjektperiode: 2006 - 2008

## Referansegruppe

Rae F. Bell (rae.bell@helse-bergen.no), Helse Vest
Geir Andvik (geir.andvik@helse-forde.no), Helse Vest
Rita Kolvik (rita.kolvik@helse-fonna.no), Helse Vest
Kirsti Kvåle, Annen tilhørighet
Grace Ellen Gjuvsland, Annen tilhørighet
Kjersti Follesø, Annen tilhørighet
Jan Henrik Rosland, Annen tilhørighet
Torhild Thorstvedt, Helse Vest

Årsrapporten er godkjent av referansegruppen.

Regionalt kompetansesenter RK-HB1:

# Kompetansesenter for sikkerhets, fengsels- og rettspsykiatri

Ansvarlig: **Siri Nome** (snom@helse-bergen.no), Helse Bergen

---

**Kompetansesenteret ble opprettet i 1999 med bakgrunn i St.meld. nr. 25 (1996-97) Åpenhet og helhet og St.prp. nr. 63 (1997-98) Om opptrappingsplan for psykisk helse. Det ble etablert tre kompetansesentre i tilknytning til de regionale sikkerhetsavdelingene. Kompetansesenteret har organisatorisk tilknytning til Avdeling for sikkerhet (Sandviken) ved Haukeland Universitetssykehus, og en faglig tilknytning til Universitetet i Bergen. Kompetansesenteret har knyttet til seg utenlandske professorer og gjesteforelesere.**

**Kompetansesentrene skal inneha ansvar for forskning, fagutvikling og undervisning innenfor fagfeltene sikkerhets-, fengsels- og rettspsykiatri i tilknytning til spesielle oppgaver som:**

- **Vurdering og behandling av voldelige, alvorlige sinnslidende.**
- **Vurdering og behandling av seksuelle overgripere.**
- **Psykiatrisk helsetjenester til innsatte.**
- **Utvikling av rettspsykiatri og rettspsykologi som fagområde.**
- **Kvalitetssikring av strafferettslige sakkyndighetsarbeider.**

**www.forensic.no**

## Beskrivelse av aktivitet 2006 i forhold til helseforetakenes fire hovedoppgaver

**Pasientbehandling:**

- Gruppebehandlingstilbud i sinnemestring for menn med vold i nære relasjoner i forhold til partnere/familie.
- Sinnemestrings- og voldsprogrammer i Bergen Fengsel. Gruppevis og individuelle samtaler.
- Poliklinisk konsultasjon med ADHD-pasienter.

**Utdanning av helsepersonell:**

Ansatte har foretatt undervisning og veiledning, internt og eksternt i Helseregion Vest, og undervist i landsomfattende kurs innen våre fagfelt. Avholdt kurs i Sverige. Avholdt internasjonal workshop over 4 dager, "Voldsrisiko 2006", Bergen 8-11 mai. Undervist ved HiB, UiB og ved Bergen og Åna fengsel.

**Forskning:**

- Hovedansvar for oversettelsen av CAPP-IRS til norsk. CAPP: Comprehensive assessment of psychopathic personality disorder.
- Pågående juridisk doktorgradsavhandling: Tvangsmedisinering av psykiatriske pasienter – integritetsvern og rettslige skranker.
- Flere artikler er godkjent hos ulike tidsskrift nasjonalt og internasjonalt, og avventer publikasjon. Flere artikler er under arbeid og flere er på prosjektstadiet.

## Nøkkeltall 2006

- 14,5 årsverk

## Endringer i aktivitet i forhold til tidligere år

Det har i 2006 ikke vært store kvalitative eller kvantitative endringer i aktivitet i forhold til år 2005. Det har vært antatt flere artikler i internasjonale tidsskrift i forhold til tidligere år. Det har også vært en økning i forhold til undervisning og kompetanseheving innen fagfeltet. Noen fagfolk har sluttet sitt engasjement ved senteret. Til gjengjeld har andre forskere kommet til.
Det har generelt vært stor aktivitet innen fagfeltet rettspsykiatri, av ansatte på Kompetansesenteret. 5 spesialpsykologer, tidligere knyttet til eksternt finansiert programvirksomhet ved Bergen Fengsel, er i 2006 fast tilsatt ved kompetansesenteret, med samme arbeidsområde.
Det har vært avholdt en større internasjonal konferanse over 4 dager innen voldsrisiko med ca 200 deltagere fra inn og utland.

## Forskningsproduksjon

**3 vitenskapelige artikler publisert i 2006:**

Palmstierna T, Barredal E
"Evaluation of the Perception of Aggression Scale (POAS) in Swedish nurses."
Nord J Psychiatry. 2006;60(6):447-51
PMID: 17162452

Oedegaard KJ, Neckelmann D, Fasmer OB
"Type A behaviour differentiates bipolar II from unipolar depressed patients."
J Affect Disord. 2006;90(1):7-13
PMID: 16337008

Oedegaard KJ, Neckelmann D, Mykletun A, Dahl AA, Zwart JA, Hagen K, Fasmer OB
"Migraine with and without aura: association with depression and anxiety disorder
in a population-based study. The HUNT Study."
Cephalalgia. 2006;26(1):1-6
PMID: 16396660

**6 forskningspublikasjoner i 2006:**

Johansson, S., Halmøy, A., Halleland, H., Landaas, E., Jacobsen, K., Dramsdahl, M., Fasmer, O.B., Bergsholm, P., Lundervold, A., Gillberg, C., Hugdahl, K., Knappskog P. and Haavik, J.
"Poster presentert ved "The 7th Annual Meeting of the ADHD Molecular Genetics Network, Brussels, October 8-10, 2006 ""
Brussels, October 8-10, 2006

Urheim, R., VandenBos, G.R.
"Aggressive Behavior in a High Security Ward: Analysis of Patterns and Changes Over a Ten-Year Period"
International Journal of Forensic Mental Health2006, Vol. 5, No. 1, pages 97-104©2006 International Association of Forensic Mental Health Services

Hansen, A. L., Johnsen, Thornton, D., Waage, L., & Thayer, J. F.
"). The Four-Facet model of Psychopathy and Processing of Facial Emotional Expressions."
International Association Forensic Mental Health Services, Amsterdam, 13-16 June.

Hansen, A. L.
"Hukommelse. Grunnleggende teorier om hukommelsens struktur og funksjon, samt ulike faktorer som påvirker hukommelse."
I J. Eid, B. H. Johnsen, & S. Pallesen (red., 2. utgave), Operativ Psykologi, Bokforlaget Bergen.

Thayer, J. F., Hansen, A. L., Sollers, J. J. 3rd, & Johnsen, B. H.
"Heart rate variability as an index of prefrontal neural function in military settings."
Biomonitoring for Physiological and Cognitive Performance During Military Operations, Proc. SPIE, 5797, 71-77.

Høyersten, J.G.
"Lær om psyken av Dante og Snorre"
Psyknytt, Årg. 4 nr.6.

**6 pågående forskningsprosjekter ved funksjonen:**

Prosjektnr: 14539 (NSD)
Hansen, A.L., Universitetet i Bergen
"Sjømat og impulskontroll"
Prosjektperiode: 2006 - 2007

Prosjektnr: 10128 (NSD)
Hansen, A.L., Helse Bergen HF
"Fysiologiske og kognitive endringer hos voldelige personer som har deltatt i kognitivt selv-endringsprogram"
Prosjektperiode: 2003 - 2007

Prosjektnr: 10375 (NSD)
Mathiesen, E.F., Helse Bergen HF
"Måling av livskvalitet hos eldre mennesker som er brukere av psykiatritjeneste og hjemmebasert pleie- omsorgstjeneste i Hordaland"
Prosjektperiode: 2003 - 2007

Prosjektnr: 15842 (NSD)
Mathiesen, E.F., Annen institusjon
"Livskvalitet, helse, personlighet og alkoholvaner hos voksne i Norge"
Prosjektperiode: 2006 - 2007

Prosjektnr: 11288 (NSD)
Nome, S., Helse Bergen HF
"The Burden of Mental Illness"
Prosjektperiode: 2004 - 2009

Prosjektnr: 14942 (NSD)
Urheim, R., Helse Bergen HF
"En oversikt over mønstre og endringer i aggressiv atferd hos pasienter ved en sikkerhetsavdeling"
Prosjektperiode: 2006 - 2016

Regionalt kompetansesenter RK-HB5:

# Kompetansesenter i sykehushygiene

Ansvarlig: **Stig Harthug** (stih@helse-bergen.no), Helse Bergen

---

**Kompetansesenteret er delt mellom Senter for smittevern (tidligere Avdeling for sykehushygiene) og Avdeling for mikrobiologi og immunologi. Forskningsvirksomheten i 2006 var i samarbeid med Institutt for indremedisin og Gades institutt ved UiB, Nasjonalt Folkehelseinstitutt og Statens seruminstitutt i København. Kompetansesenteret har vektlagt kompetanseoppbygning og nettverksbygging og dessuten bidratt til laboratorieservice for infeksjonsutbrudd i sykehus og sykehjem, særlig med vekt på resistente bakterier som MRSA.**

**http://www.helse-bergen.no/avd/kompsykehushygiene/**

## Beskrivelse av aktivitet 2006 i forhold til helseforetakenes fire hovedoppgaver

**Pasientbehandling:**
Kompetansesenteret har hatt en omfattende rådgivningstjeneste i forhold til forebyggelse og håndtering av infeksjoner i helsetjenesten (nosokomiale infeksjoner). MRSA-problem i sykehjem stod for en dominerende del av henvendelsene.

**Utdanning av helsepersonell:**
Bidratt til grunnutdanning for leger, sykepleiere, bioingeniører og vernepleiere. Hospitering for ulike personellgrupper med fokus på smittevern, en rekke mindre kurs for helsepersonell hvorav ca 500 deltakere på flere kurs om MRSA for kommunehelsetjenesten, 3 dagers kurs om sykehusinfeksjoner i legers videre og etterutdanning. Har arrangert to fagmøter for hygienepersonell i regionen og dagskurs om bruk av metoder i kunnskapsbasert praksis. En rekke innegg på lokale, regionale og nasjonale møter. Bidrag på internasjonal sykehushygienekongress.

**Forskning:**
- Infeksjoner i sykehjem
- Nordisk MRSA-undersøkelse
- Er det sammenheng mellom forbruk av håndhygieneprodukter og reduksjon i forekomsten av sykehusinfeksjoner?
- Forekomst av sykehusinfeksjoner i et stort universitetssykehus - risikofaktorer og trendutvikling
- Enkle tiltak gir bedre håndhygiene

## Nøkkeltall 2006

- 3,25 årsverk

**Kommentarer til nøkkeltall:**
Ca ett årsverk er finansiert av Helse Bergen

## Endringer i aktivitet i forhold til tidligere år

Senteret har i 2006 brukt vesentlige ressurser til å utvikle en plan for sterilforsyning i regionen og med å oppdatere den regionale smittevernplanen. Økningen i forekomsten av MRSA i helsetjenesten, i det vesentlige i sykehjem, satte sitt preg på prioritering av rådgivning, kursvirksomhet og delvis forskningssatsing. Senteret har arbeidet med å tilpasse seg vurderingene i ekstern evaluering og har

søkt å fokusere senterets forskningsbidrag. Flere forskningsaktiviteter har ført til kongressbidrag i 2006 og vil bli publisert i 2007. Ny spesialbioingeniør og daglig leder og er ansatt (tiltrer 2007).

## Forskningsproduksjon

**5 vitenskapelige artikler publisert i 2006:**

Wiker HG, Bjune G
"[Tuberculosis vaccines]"
Tidsskr Nor Laegeforen. 2006;126(20):2678-81
PMID: 17057769

Shrivastava R, Das DR, Wiker HG, Das AK
"Functional insights from the molecular modelling of a novel two-component system."
Biochem Biophys Res Commun. 2006;344(4):1327-33
PMID: 16650822

Mustafa T, Wiker HG, Mfinanga SG, Mørkve O, Sviland L
"Immunohistochemistry using a Mycobacterium tuberculosis complex specific antibody for improved diagnosis of tuberculous lymphadenitis."
Mod Pathol. 2006;19(12):1606-14
PMID: 16980944

Wiker HG, Mustafa T, Målen H, Riise AM
"Vaccine approaches to prevent tuberculosis."
Scand J Immunol. 2006;64(3):243-50
PMID: 16918693

Al-Attiyah R, Madi N, El-Shamy AS, Wiker H, Andersen P, Mustafa A
"Cytokine profiles in tuberculosis patients and healthy subjects in response to complex and single antigens of Mycobacterium tuberculosis."
FEMS Immunol Med Microbiol. 2006;47(2):254-61
PMID: 16831212

**9 forskningspublikasjoner i 2006:**

Wiker HG
"Kommentarer til MRSA retningslinjene basert på erfaringer fra epidemien i Hordaland"
Årskonferansen Folkehelseinstituttet 7-8 desember 2006

Wiker HG
"MRSA - Status of framtid"
Høstkonferansen i Mikrobiologi 27-28 september 2006 arr NITO/AMI-HUS

Stig Harthug
"MRSA - Status of framtid"
Høstkonferansen i Mikrobiologi 27-28 september 2006 arr NITO/AMI-HUS

Louise Kindingstad
"MRSA - Status of framtid"
Høstkonferansen i Mikrobiologi 27-28 september 2006 arr NITO/AMI-HUS

Koch AM, Eriksen HM, Aavitsland P, Harthug S
"Severe consequenses of nosocomial infections in nursing homes"
Hospital Infection Society 2006 conference, Amsterdam

Herud, T, Nilsen, RM, Aksnes J, Svendheim K, Harthug S
"Increased use of handdisinfection reduses infection rates only in high prevalence wards"
Hospital Infection Society Conference 2006 Amsterdam

Nilsen RM, Dalheim A, Harthug S
"Trends and predictors of nosocomial infections in a large Norwegian hospital"
Hospital Infection Society Conference 2006 Amsterdam

Harthug S
"Smittsomme sykdommer fra en medisinsk synsvinkel"
I Knudstad U (red), Smitte, Cappelen akademisk forlag, Oslo 2006

Harthug S
"MRSA"
Nasjonal årskonferanse for bioingeniører, Bergen

**11 pågående forskningsprosjekter ved funksjonen:**

Prosjektnr: Ikke registrert (NSD)
Harthug S, Helse Bergen HF
"Forekomst, trender og risikofaktorer for sykehusinfeksjoner"
Prosjektperiode: 2005 - 2007

Prosjektnr: Ikke registrert (NSD)
Harthug S, Helse Bergen HF
"MRSA utbrudd i sykehjem"
Prosjektperiode: 2005 - 2007

Prosjektnr: Ikke registrert (NSD)
Herud T, Helse Bergen HF
"Forbruk av håndhygienemidler i relasjoin til forekomst av sykehusinfeksjoner"
Prosjektperiode: 2006 - 2007

Prosjektnr: Ikke registrert (NSD)
Koch AM, Annen institusjon
"Infeksjoner i sykehjem"
Prosjektperiode: 2005 - 2007

Prosjektnr: Ikke registrert (NSD)
Stig Harthug, Annen institusjon
"Nordisk MRSA-undersøkelse utenfor sykehus"
Prosjektperiode: 2006 - 2009

Prosjektnr: Ikke registrert (NSD)
Wiker HG, Helse Bergen HF
"Overflatemarkører på tuberkelbasiller"
Prosjektperiode: 2004 - 2007

Prosjektnr: Ikke registrert (NSD)
Wiker HG, Helse Bergen HF
"Extrapulmonary Tuberculosis: A diagnostic challenge"
Prosjektperiode: 2005 - 2007

Prosjektnr: 13774-911299 (NSD / Helse Vest)
Wiker HG, Universitetet i Bergen
"Developement of a subunit vaccine for prevention of reactivation of tuberculosis"
Prosjektperiode: 2005 - 2010
Forskningsprosjekt, Harald G. Wiker
Translasjonsforskning, Infectious Diseases

Prosjektnr: Ikke registrert (NSD)
Wiker HG, Universitetet i Bergen
"Antibiotikaresistens og forskrivning av antibiotika"
Prosjektperiode: 2006 - 2008

Prosjektnr: Ikke registrert (NSD)
Wiker HG, Helse Bergen HF
"MRSA i Hordaland"
Prosjektperiode: 2004 - 2010

Prosjektnr: Ikke registrert (NSD)
Wiker HG, Universitetet i Bergen
"Proteomic and bioinformatic studies of Mycobacterium tuberculosis"
Prosjektperiode: 2006 - 2009

## Faglige retningslinjer

Veiledning i bruk av antibiotika, 2004
Vaksinasjon av helsepersonell, 2004
Hygiehåndbok for kommunehelsetjenesten 2.0, 2004

## Referansegruppe

Lars Holst-Larsen (lars.holst-larsen@helse-fonna.no), Helse Vest
August Bakke (august.bakke@helse-bergen.no), Helse Vest
Valbjørg G. Søndenaa (vas@sir.no), Helse Vest
Reidar Hjetland (reidar.hjetland@helse-forde.no), Helse Vest
Ottar Hope (otho@haraldsplass.no), Helse Vest

Årsrapporten skal forelegges referansegruppen.

Regionalt kompetansesenter RK-HS7:

# Regionalt akuttmedisinsk kompetansesenter (RAKOS)

Ansvarlig: **Olav Eielsen** (eiol@sus.no), Helse Stavanger

---

**Helse Vest sitt akuttmedisinske kompetansesenter som skal medvirke til større samordning mellom helseforetakene innen fagområdene ambulanse, luftambulanse og medisinsk nødmeldetjeneste. I tillegg skal kompetansesenteret bidra til faglig utvikling innen fagområdene og gi svar på høringer.**

**www.rakos-helsevest.no**

## Beskrivelse av aktivitet 2006 i forhold til helseforetakenes fire hovedoppgaver

**Utdanning av helsepersonell:**
Ikke direkte utdanningsrettet virksomhet. RAKOS er involvert i og yter tilskudd til sentrale fagutviklingsprosjekter, både regionale og nasjonale prosjekter som omfatter utvikling av opplæringsprogram for helsepersonell innen prehospital akuttmedisin.
RAKOS fagkoordinatorer har holdt en rekke foredrag på nasjonale møter og nasjonale konferanser som konferanse "Helseutdanning-ambulansefaget", "Ambulanse 2006", "NLA-konferansen2005", "Norsk sjøfartsmedisinsk forening", "Solakonferansen 2006" (nasjonal sikkerhetskonferanse innen luftfart).

**Undervisning av pasienter og pårørende:**
Deltar på møter med f eks pasientforeninger, Lions foreninger o.l

## Nøkkeltall 2006

- 1,7 årsverk

**Kommentarer til nøkkeltall:**
Årsverkene fordeler seg på leder, adm.leder, fagkoordinator for medisinsk nødmeldetjeneste, teknisk systemkoordinator for nødmeldetjenesten, ambulansetjenesten, luftambulansetjenesten.

## Endringer i aktivitet i forhold til tidligere år

Helse Vest RHF har valgt RAKOS som sekretariat for utarbeidelse av "Plan for prehospitale tjenester – Helse Vest". Dette har vært en stor og krevende oppgave, og i noen grad preget senterets virksomhet i 2006. Senteret er nylig evaluert av NIFU-step, på oppdrag av Helse Vest. Senteret er nå ferdig med oppstartperiode og går nå inn i en mer etablert driftfase med justerte målsettinger, oppgaver og bemanning.
Det er arrangert 4 regionale nettverkssamlinger. RAKOS representert i rådgivende organer for KOKOM, NAKOS s, og Senter for Norsk Sjøfartsmedisin.

## Forskningsproduksjon

**4 vitenskapelige artikler publisert i 2006:**

Salthe J, Kristiansen SM, Sollid S, Oglaend B, Soreide E.
Capnography rapidly confirmed correct endotracheal tube placement during resuscitation of extremely low birthweight babies (< 1000 g).
Acta Anaesthesiol Scand 2006;50:1033-6.
PMID: 16923102

Heier HE, Bugge W, Hjelmeland K, Soreide E, Sorlie D, Haheim L.
Transfusion vs. alternative treatment modalities in acute bleeding: a systematic review.
Acta Anaesthesiol Scand 2006;50:920-31.
PMID: 16923085

Busch M, Soreide E, Lossius HM, Lexow K, Dickstein K.
Rapid implementation of therapeutic hypothermia in comatose out-of-hospital cardiac arrest survivors.
Acta Anaesthesiol Scand. 2006; 50:1277-83.
PMID: 17067329

Soreide K, Soiland H, Lossius HM, Vetrhus M, Soreide JA, Soreide E.
Resuscitative emergency thoracotomy in a Scandinavian trauma hospital-Is it justified?
Injury 2006 Nov 1; [Epub ahead of print]
PMID: 17083941

**9 forskningspublikasjoner i 2006:**

Rehn M, Lossius HM, Skaga NO et al.
Evaluation of a Norwegian formal trauma team activation system.
EATES, Malmö 2006

Krüger AK, Rehn M, Lossius HM, et al.
Lower undertriage rate in anaesthesiologist-manned vs. standard ambulance units.
EATES, Malmö 2006

Lossius HM, Rehn M, Krüger AK.
High energy is inadequate as single trauma team activation criterion[TE1] <#_msocom_1> .
EATES, Malmö 2006

Ringdal K, Lossius HM, SCANTEM-group.
Feasibility of comparing core data from existing trauma registries in Scandinavia and Finland.
EATES, Malmö 2006

Søreide K, Lossius HM, Søreide E.
Resuscitative Emergency Thoracotomy in a Scandinavian Trauma Hospital - is it justified?
EATES, Malmö 2006

Søreide K, Krüger AK, Vårdal A, Lossius HM**.**
Epidemiology of trauma deaths - a population-based analysis from Stavanger, Norway.
EATES, Malmö 2006

Søreide K, Krüger AK Søreide S, Lossius HM.
Probability of survival estimates in in-hospital trauma deaths.
EATES, Malmö 2006

Søreide K, Krüger AK, Lossius HM.
Pediatric trauma deaths: bimodal distribution predominated by brain injury.
EATES, Malmö 2006

Bjorshol CA, Soreide E, Dorph E, Torsteinboe TH, Lexow K, Sunde K.
Quality of chest compressions over time with different compression-ventilation ratios. Oral presentation Resuscitation 2006, Stavanger, Norway, May 11-13 2006. Resucitation Suppl 2006

## Faglige retningslinjer

Samarbeidet med Regionale AMK-sentraler og medvirker i revisjon av
Norsk Indeks for medisinsk nødhjelp utgave 2.1 (ISBN 82-91823-55-3)

Nasjonalt kompetansesenter og landsfunksjon NK-HB3:

# Nasjonalt kompetansesenter i hyperbarmedisin og landsfunksjon i elektiv hyperbarmedisinsk behandling

Ansvarlig: **Tor Aasen** (toaa@helse-bergen.no), Helse Bergen

---

**Senteret har ansvar for å opprettholde den nasjonale kompetanse innen dykkermedisin og hyperbar medisin. Det er tilknyttet Universitetet i Bergen med en professor i hyperbarmedisin i full stilling, og er lagt til Haukeland Universitetssykehus som en seksjon ved Yrkesmedisinsk avdeling. Senteret er en faglig ressurs for landets øvrige trykkammer enheter, sportsdykkere, yrkesdykkere og dykkerorganisasjoner. Senteret utfører tverrfaglig utredning av dykkerskader i samarbeid med Yrkesmedisinsk avdeling, og arbeider med å inkludere oppfølging av dykkere med senskader på landsbasis. Senteret driver flere kliniske forskningsprosjekter og har en universitetsstipendiat i samarbeid med Odontologisk institutt, UiB. Senteret har to overleger, en halv statistiker, sekretær og 5 sykepleierstillinger fordelt på 12 anestesisykepleiere.**
**Landsfunksjonen i elektiv hyperbarmedisinsk behandling mottar pasienter fra hele landet og har regional akuttfunksjon i samarbeid med Sjøforsvaret.**

**http://www.helse-bergen.no/avd/yrkesmed/seksjoner/hyperbarmedisin/**

## Beskrivelse av aktivitet 2006 i forhold til helseforetakenes fire hovedoppgaver

**Pasientbehandling:**
Osteoradionekrose i mandibel og bløtvevsskader i hode/hals-regionen, stråleskadet tarm og urinblære utgjør den største andelen av pasienter og henvises fra spesialister fra hele landet. Ventetiden er maksimalt 6 måneder. HBO gis adjuvant ved større bløtvevsinfeksjoner, gassgangren og nekrotiserende fasciitter i samarbeid med henvisende avdelinger. Kullosforgiftninger og pasienter med trykkfallsyke behandles i samarbeid med Sjøforsvaret i trykkammer på Haakonsvern.
Alle pasienter mottar samtidig med innkalling skriftlig informasjon og brosjyre om behandlingsplanen, og får informasjon med videopresentasjon og muntlig informasjon før behandlingsstart. I løpet av behandlingsperioden får pasientene minimum tre konsultasjoner hos lege.
Pasienter med diabetiske nevropatisk/iskemiske fotsår utredes med mikrosirkulasjonsundersøkelse før behandling, vevsoksygen tensjon og kapillær flow kartlegges samtidig med sårvurdering, og dette gjentas etter behandling og etter 12 måneder.

- ICD-10-koder: Y842, K102, K117, K520, N304, K627, E105, E115, L970, M726, M866, T703, A480, T580

**Utdanning av helsepersonell:**
Kompetansesenteret har i 2006 gjennomført 2 dagers kurs for leger som sertifiserer yrkesdykkere, og to dagers kurs for leger, sykepleiere og kammerkjørere som ledsager pasienter i trykkammer, med deltakere fra HUS og Ullevål Universitetssykehus. Vi har hatt kursdag for leger og sykepleiere ved trykkammeret i Kristiansand.
Forelesninger har vært gitt ved Grunnkurs i intensivmedisin for anestesiologer, ved anestesiavdelingen, for medisinske studenter, for spesialsykepleiere ved Høgskolen i Bergen, for fysioterapeuter på landsmøte i Bergen, på Sjøfartsmedisinsk grunnkurs vår og høst, og på Sjøforsvarets kurs i dykkemedisin vår og høst. Vi har også forelest på avansert førstehjelpskurs for dykkere ved dykkerutdanningen, Høgskolen i Bergen, og på 4. Karolinska Post Graduate Course in Clinical Hyperbaric Medicine 26.-28. april 2006.

**Forskning:**

- Mikrosirkulasjon i hud og gingiva hos pasienter etter bestråling for cancer i hode-halsregionen. Universitetsstipendiat cand. odont. Jarle Svalestad.
- Longitudinell oppfølging av pasienter som får hyperbar oksygenbehandling. Mikrosirkulasjonsstudie. Universitetsstipendiat Jarle Svalestad.
- Reproduserbarhet ved måling av transkutan oksygentensjon og dynamisk respons på inspirert oksygentrykk på 100 kPa hos klinisk friske røykere og aldri-røykere. J. Svalestad, E. Thorsen, Vaagbø G, Aanderud L.
- Hyperbar oksygenbehandling ved kronisk stråleskade i tarm. N. Hovdenak, E.Thorsen, Å. Irgens, G. Vaagbø, L. Aanderud
- NO- og studentprosjektene til Einar?

**Undervisning av pasienter og pårørende:**
Undervisning av pasienter og pårørende skjer i forbindelse med evaluering og behandling og oppfølging av kroniske sår, og i tillegg i forbindelse med seksjonens deltakelse i diabetesfotklinikk ved HUS. Et antall artikler og intervjuer er også gitt i populærmedisinske tidsskrifter som informasjon til pasienter og pårørende. En del foredrag er gitt i pasientorganisasjoner, bl. a Norges lymfødemforening. Fordrag for dykkere om trykkfallsyke er holdt i Norsk Baromedisinsk Forening.

## Nøkkeltall 2006

- 8,975 årsverk
- Behandlede pasienter:
    - 35 fra Helse Sør
    - 34 fra Helse Vest
    - 34 fra Helse Øst
    - 18 fra Helse Midt-Norge
    - 24 fra Helse Nord

**Kommentarer til nøkkeltall:**
Volumet av akutt behandling har vært av samme størrelse som fjorårets, med 33 dykkere, 3 CO-pasienter og en pasient med gassgangren. Med nytt intensivkammer installert i 2007 forventes større behandlingsaktivitet for tilstander som nekrotiserende fasciitter også fra andre regioner. 3.285 enkeltbehandlinger er ca 3 % større enn i fjor, men fordelingen er jevnere på landsbasis mellom de forskjellige regionene, slik at helseregion 3 nå står for 23 % av pasientene, og andelen fra Nord-Norge er økt fra 3 % til 12 %.

## Endringer i aktivitet i forhold til tidligere år

Diagnosefordelingen viser at stråleskader utgjør flertallet med stråleskadet tarm med 27 pasientserier, stråleskader i hode/hals-området med 72 pasientserier og stråleskadet blære 4 pasientserier, sum stråleskader 155 pasientserier. Diabetiske fotsår utgjorde i 2006 kun 1 pasientserie, mens 30 mikrosirkulasjonsvurderinger ble gjort før HBO-pasienter Kronisk osteomyelitt utgjorde 5 pasientserier, av totalt 154 pasientserier. Dette tilsvarer en økning i antallet elektive pasient behandlinger på 7 % fra 2005. Pasientseriene varierer fra 10 til 30 HBO-behandlinger med 90 minutter oksygenpusting på 2,4 ATA.

## Forskningsproduksjon

**2 vitenskapelige artikler publisert i 2006:**

Thorsen E, Segadal K, Stuhr LE, Troland K, Grønning M, Marstein S, Hope A
"No changes in lung function after a saturation dive to 2.5 MPa with intermittent reduction in Po2 during decompression."
Eur J Appl Physiol. 2006;98(3):270-5
PMID: 16969641

Thorsen E, Sandsmark H, Ulltang E
"Post-exercise reduction in diffusing capacity of the lung after moderate intensity running and swimming."
Undersea Hyperb Med 2006; 33(2):103-8
PMID: 16716060

**8 forskningspublikasjoner i 2006:**

Evanger K, Haugen OH, Aanderud L, Thorsen E, Pierscionek BK.
"Hypermetropia succeeds myopia after hyperbaric oxygen therapy."
Optom Vis Sci 2006; 83: 195-9.

ThorsenH, Hope A (eds)
"Proceedings of XXIInd Annual meeting of European Undersea Biomedical Society"
European Undersea Biomedical Society 2006

Troland K, Nicholas JT, Thorsen E, Grønning M.
"Neuropsychological results after a saturation dive with a low incidence of venous gas microembolism."
Annual meeting of Undersea and Hyperbaric Medical Society, Orlando, USA. Undersea Hyperbaric Med 2006; 33: 358.

Troland K, Nicholas J, Thorsen E, Grønning M
"The Haukeland University Hospital study of Norwegian occupational divers – CNS effects of diving."
Annual meeting of Undersea and Hyperbaric Medical Society, Orlando, USA. Undersea Hyperbaric Med 2006; 33: 366.

sen E.
"Modelling of the relationship between tidal volume and ventilation."
Annual meeting of Undersea and Hyperbaric Medical Society, Orlando, USA. Undersea Hyperbaric Med 2006; 33: 366-367.

Grønning M, Troland K, Irgens Å, Segadal K, Todnem K, Nyland H, Lindrup AG, Thorsen E.
"Factors associated with increased risk for neurological deficits after saturation dives."
Proceedings of 32nd Annual meeting of European Underwater and Baromedical Society (Thorsen E, Hope A, eds). Bergen, August 2006: 58.

Storebø M, Thorsen E.
"Fixed or hand-held mouth piece assembly influences the measurement of slow vital capacity and its subdivisions."
Annual congress of European Respiratory Society, Munich, September 2007. Eur Respir Society 2006:
http://www.ersnet.org/..../abstract_print_06

Taraldsøy T, Bolann B, Aasen TB, Thorsen E.
"Exhaled nitric oxide concentration and exhaled breath condensate pH after hyperbaric oxygen exposure."
. Annual congress of European Respiratory Society, Munich, September 2007. Eur Respir Society 2006:
http://www.ersnet.org/..../abstract_print_06

**2 pågående forskningsprosjekter ved funksjonen:**

Prosjektnr: 11357 (NSD)
Thorsen, Einar, Universitetet i Bergen
"Mekanismer for redusert diffusjonskapasitet i lungene etter fysisk anstrengelse"
Prosjektperiode: 2005 - 2006

Prosjektnr: 11381 (NSD)
Thorsen, Einar, Universitetet i Bergen
"Markører i utåndingsgass etter ekponering til fohøyet oksygentrykk"
Prosjektperiode: 2005 - 2006

## Faglige retningslinjer

Metodebok Seksjon for hyperbarmedisin, 2000
Retningslinjer for utredning, behandling og oppfølging av dykkere med trykkfallsyke, 2004

## Referansegruppe

Olav Sivertsen (olav.sivertsen@unn.no), Helse Nord
Lene Mathiesen (len.mathiesen@uus.no), Helse Øst
Albrecht Brazel (albrecht brazel@sshf.no), Helse Sør

Årsrapporten skal forelegges referansegruppen.

Nasjonalt kompetansesenter NK-HS12:

# Nasjonalt kompetansesenter for bevegelsesforstyrrelser

Ansvarlig: **Jan Petter Larsen** (jpl@sir.no), Helse Stavanger

---

**NKB startet sin virksomhet 1. september 2004 og har nå avsluttet det andre hele driftsåret. De ansatte, som ved årets begynnelse besto av daglig leder, forskningssjef, fag- og forskningssykepleier og konsulent, ble 1. august utvidet med en statistiker.**

**NKB anser kunnskapsformidling og informasjon om Parkinsons sykdom, dystoni og tremor som en av de viktigste oppgavene og i den forbindelse har vi dette året jobbet med nasjonal behandlingsplan for pasienter med Parkinsons sykdom (se vedlegg). De ansatte ved senteret prioriterer å delta på arenaer hvor disse bevegelsesforstyrrelsene presenteres og diskuteres. Vi anser det også som viktig å bidra med faglige innlegg ved slike anledninger.**

**NKB har videreført forskning på Parkinsons sykdom og har brukt mye ressurser på å være sekretariat forskningsprosjekter. Senteret vil samarbeide med Rikshospitalet, slik at de kan opprette et nasjonalt register for pasienter med Parkinsons sykdom som opereres med hjernestimulator.**

**www.sus.no/nkb**

## Beskrivelse av aktivitet 2006 i forhold til helseforetakenes fire hovedoppgaver

**Pasientbehandling:**
I Parkvest-studien følges 200 nydiagnostiserte parkinsonpasienter over 10 år. Utenom hyppige kontroller og oppfølging av sykdommen blir pasientene undersøkt bredt.

- ICD-10-koder: G20, G24, G25

**Utdanning av helsepersonell:**
NKB har bidratt på følgende undervisninger for helsepersonell:

- Om nordiske standarder for parkinsonsykepleie på Nordisk parkinsonsykepleier møte i Stockholm 26. og 27.januar
- Sykepleie til pasienter med Parkinsons sykdom. Undervisning ved fag- og forskningssykepleier Ingrid Leiknes, Stokka sykehjem, 7.juni 2006
- Ansvars- og funksjonsbeskrivelse for parkinsonsykepleier ved Ingrid Leiknes, fag- og forskningssykepleier og Kirsten Lode, fagdag for parkinsonsykepleiere, Oslo, 29.mai 2006
- Undervisningsmøte om Parkinsons sykdom for nevrologer avholdt januar og juni 2006.

**Forskning:**
En viktig oppgave for Nasjonalt kompetansesenter for bevegelsesforstyrrelser (NKB) vil være forskning. Fagmiljøet i Stavanger har sin tyngde innenfor forskning ved Parkinsons sykdom og nevropsykiatri. Det er naturlig at hovedfokus for forskning vil fortsette å være der. Imidlertid vil det også være viktig å få initiert eller stimulert til eller være samarbeidspartner i forskningsprosjekter innen områdene tremor og dystoni.

NKB har sekretariatsfunksjonen av forskningsprosjektet PARKVEST hvor det i løpet av året er inkludert 200 pasienter, deres pårørende og 200 kontroller og deres pårørende. I løpet av 2006 har NKB hatt to disputaser; "Sykdomsprogresjon ved PS" og "Genetikk ved PS". Pågående forskningsprosjekter er:

"Søvnforstyrrelser ved PS", "Kognitive forstyrrelser ved PS", "Hukommelsessvikt ved PS", "Depresjon ved PS", "MR-forandringer ved PS", "Apati ved PS" og "Sykdomsprogresjon ved PS".

**Undervisning av pasienter og pårørende:**
En viktig oppgave for NKB vil være å utvikle systematiske behandlingsprogrammer innen de aktuelle sykdomsgruppene. Behandlingsprogrammene må ha som utgangspunkt behovet for tverrfaglig tilnærming til pasient og pårørende.
NKB har, på bakgrunn av en forespørsel til alle nevrologiske avdelinger og privatpraktiserende nevrologer om dagens tilbud til parkinson- og dystonipasi, utarbeidet en nasjonal behandlingsplan for Parkinsons sykdom (se vedlegg). Behandlingsplanen vil i løpet av 2007 sendes ut til aktuelle fagmiljøer og pasientgrupper og vil bli tilgjengelig på vår nettside. Planen er å starte på en liknende plan for dystonipasienter våren 2007.

Vi forsøker også å ha en mest mulig oppdatert hjemmeside med informasjon om NKB og Parkinsons sykdom, dystoni og tremor. De ansatte ved senteret prioriterer å delta på arenaer hvor disse bevegelsesforstyrrelsene presenteres og diskuteres. Vi anser det også som viktig å bidra med faglige innlegg ved slike anledninger.

## Nøkkeltall 2006

- 3,7 årsverk

**Kommentarer til nøkkeltall:**
Hovedfokuset for NKB har til nå vært PS, men vi planlegger å starte nasjonal behandlingsplan for dystoni våren 2007.

## Endringer i aktivitet i forhold til tidligere år

Både forskningsaktivitet og resultater av forskning (PhD-grader) har det vært en betydelig økning på. Dette skyldes nok at NKB nå er etablert som en forskningsenhet med gode muligheter til å drive forskning innen vårt kjerneområde. Ansettelse av fag- og forskningssykepleier har ført til økt kvalitet på databaser og datainnsamling. Det har også gjort det mulig å ferdigstille arbeidet med behandlingsplanen.

## Forskningsproduksjon

**19 vitenskapelige artikler publisert i 2006:**

Gotti C, Moretti M, Bohr I, Ziabreva I, Vailati S, Longhi R, Riganti L, Gaimarri A, McKeith IG, Perry RH, Aarsland D, Larsen JP, Sher E, Beattie R, Clementi F, Court JA
"Selective nicotinic acetylcholine receptor subunit deficits identified in Alzheimer's disease, Parkinson's disease and dementia with Lewy bodies by immunoprecipitation."
Neurobiol Dis. 2006;23(2):481-9
PMID: 16759874

Horstink M, Tolosa E, Bonuccelli U, Deuschl G, Friedman A, Kanovsky P, Larsen JP, Lees A, Oertel W, Poewe W, Rascol O, Sampaio C
"Review of the therapeutic management of Parkinson's disease. Report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies (EFNS) and the Movement Disorder Society-European Section (MDS-ES)."
Eur J Neurol. 2006;13(11):1186-202
PMID: 17038032

Janvin CC, Larsen JP, Aarsland D, Hugdahl K
"Subtypes of mild cognitive impairment in Parkinson's disease: progression to dementia."
Mov Disord. 2006;21(9):1343-9
PMID: 16721732

Rongve A, Aarsland D
"Management of Parkinson's disease dementia : practical considerations."
Drugs Aging. 2006;23(10):807-22
PMID: 17067184

Ziabreva I, Ballard CG, Aarsland D, Larsen JP, McKeith IG, Perry RH, Perry EK
"Lewy body disease: thalamic cholinergic activity related to dementia and parkinsonism."
Neurobiol Aging. 2006;27(3):433-8
PMID: 15913843

Beyer MK, Janvin CC, Larsen JP, Aarsland D
"An MRI study of patients with Parkinson's disease with mild cognitive impairment
and dementia using voxel based morphometry."
J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2006
PMID: 17028119

Alves G, Larsen JP, Emre M, Wentzel-Larsen T, Aarsland D
"Changes in motor subtype and risk for incident dementia in Parkinson's disease."
Mov Disord. 2006;21(8):1123-30
PMID: 16637023

Burn D, Emre M, McKeith I, De Deyn PP, Aarsland D, Hsu C, Lane R
"Effects of rivastigmine in patients with and without visual hallucinations
in dementia associated with Parkinson's disease."
Mov Disord. 2006;21(11):1899-907
PMID: 16960863

Schlitter AM, Kurz M, Larsen JP, Woitalla D, Müller T, Epplen JT, Dekomien G
"Parkin gene variations in late-onset Parkinson's disease: comparison between
Norwegian and German cohorts."
Acta Neurol Scand. 2006;113(1):9-13
PMID: 16367892

Kurz MW, Schlitter AM, Larsen JP, Ballard C, Aarsland D
"Familial occurrence of dementia and parkinsonism: a systematic review."
Dement Geriatr Cogn Disord. 2006;22(4):288-95
PMID: 16921239

Horstink M, Tolosa E, Bonuccelli U, Deuschl G, Friedman A, Kanovsky P, Larsen JP, Lees A, Oertel W, Poewe W, Rascol O, Sampaio C
"Review of the therapeutic management of Parkinson's disease. Report of a joint
task force of the European Federation of Neurological Societies and the Movement Disorder Society-European
Section. Part I: early (uncomplicated) Parkinson's disease."
Eur J Neurol. 2006;13(11):1170-85
PMID: 17038031

Janvin CC, Larsen JP, Salmon DP, Galasko D, Hugdahl K, Aarsland D
"Cognitive profiles of individual patients with Parkinson's disease and dementia:
comparison with dementia with lewy bodies and Alzheimer's disease."
Mov Disord. 2006;21(3):337-42
PMID: 16211595

Vossius C, Gjerstad M, Baas H, Larsen JP
"Drug costs for patients with Parkinson's disease in two different European
countries."
Acta Neurol Scand. 2006;113(4):228-32
PMID: 16542161

Beyer MK, Aarsland D, Greve OJ, Larsen JP
"Visual rating of white matter hyperintensities in Parkinson's disease."
Mov Disord. 2006;21(2):223-9
PMID: 16161159

Gjerstad MD, Alves G, Wentzel-Larsen T, Aarsland D, Larsen JP
"Excessive daytime sleepiness in Parkinson disease: is it the drugs or the disease?"
Neurology. 2006;67(5):853-8
PMID: 16966550

Ehrt U, Brønnick K, Leentjens AF, Larsen JP, Aarsland D
"Depressive symptom profile in Parkinson's disease: a comparison with depression
in elderly patients without Parkinson's disease."
Int J Geriatr Psychiatry. 2006;21(3):252-8
PMID: 16477585

Ballard C, Ziabreva I, Perry R, Larsen JP, O'Brien J, McKeith I, Perry E, Aarsland D
"Differences in neuropathologic characteristics across the Lewy body dementia
spectrum."

Neurology. 2006;67(11):1931-4
PMID: 17159096

Kurz MW, Larsen JP, Kvaloy JT, Aarsland D
"Associations between family history of Parkinson's disease and dementia and risk of dementia in Parkinson's disease: A community-based, longitudinal study."
Mov Disord. 2006;21(12):2170-4
PMID: 17029273

Bronnick K, Ehrt U, Emre M, De Deyn PP, Wesnes K, Tekin S, Aarsland D
"Attentional deficits affect activities of daily living in dementia-associated with Parkinson's disease."
J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2006;77(10):1136-42
PMID: 16801351

**2 doktorgrader er avlagt i 2006:**

Alves G
"Clinical disease progression in Parkinsons disease"
Oktober 2006
Hovedveileder: Jan Petter Larsen

Kurz M
"Genetics in Parkinsons disease"
Desember 2006
Hovedveileder: Jan Petter Larsen

**3 pågående forskningsprosjekter ved funksjonen:**

Prosjektnr: 11843-911252 (NSD / Helse Vest)
Dag Årsland, Helse Stavanger HF
"Demensstudien på Vestlandet - DEMVEST - kognitive, psykiatriske og motoriske problemer hos pasienter med demens"
Prosjektperiode: 2005 - 2010
Strategiske midler - spesielle satsinger, Dag Årsland
Epidemiologisk forskning, Psychiatry & Clinical Psychology

Prosjektnr: 11843-911208 (NSD / Helse Vest)
Dag Årsland, Helse Stavanger HF
"Demensstudien på Vestlandet - DEMVEST - kognitive, psykiatriske og motoriske problemer hos pasienter med demens"
Prosjektperiode: 2005 - 2010
Forskningsprosjekt, Dag Årsland
Epidemiologisk forskning, Psychiatry & Clinical Psychology

Prosjektnr: 11125-911218 (NSD / Helse Vest)
Larsen Jan Petter, Helse Stavanger HF
"Parkinsonstudien på Vestlandet og i Aust-Agder - PARKVEST"
Prosjektperiode: 2004 - 2014
Forskningsprosjekt, Jan Petter Larsen
Epidemiologisk forskning, Neurology

## Referansegruppe

Jan Olav Aasly (jan.aasly@medisin.ntnu.no), Helse Midt-Norge
Jan Petter Larsen (jpl@sir.no), Helse Vest
Kirsten Lode (kli@sir.no), Helse Vest
Ole Bjørn Tysnes (ole-bjorn.tysnes@helse-bergen.no), Helse Vest
Steinar Vilming (Steinar.Vilming@ulleval.no), Helse Øst
Espen Dietrichs (espen.dietrichs@klinmed.uio.no), Helse Sør
Svein Ivar Bekkelund (svein.ivar.bekkelund@unn.no), Helse Nord
Tone Beiske (abeiske@online.no), Helse Øst

Årsrapporten skal forelegges referansegruppen.

Nasjonalt kompetansesenter NK-HB1:

# Nasjonalt kompetansesenter for helsetjenestens kommunikasjonsberedskap (KoKom)

Ansvarlig: **Egil Bovim** (egil.bovim@kokom.no), Helse Bergen

---

**Nasjonalt kompetansesenter for helsetjenestens kommunikasjonsberedskap (KoKom) ble etablert av Sosial- og helsedepartementet i 1997, og skal:**

- **Monitorere og videreutvikle medisinsk nødmeldetjeneste.**
- **Bidra til at medisinsk nødmeldetjeneste fungerer optimalt som en del av helsetjenesten.**

**KoKom har en nettverkbyggende rolle nasjonalt og internasjonalt, og er også faglig engasjert i personellopplæring og i utviklingen av verktøyene som blir brukt i medisinsk nødmeldetjeneste. Virksomheten ved KoKom er stort sett prosjektrettet; senteret har ikke forvaltningsoppgaver.**

**http://www.kokom.no**

## Beskrivelse av aktivitet 2006 i forhold til helseforetakenes fire hovedoppgaver

**Utdanning av helsepersonell:**
I arbeidet med å videreutvikle medisinsk nødmeldetjeneste har KoKom kontakt med helsepersonell i forbindelse med prosjektarbeid og som foredragsholder. Et eksempel på et prosjekt der formålet er å bidra til utdanning/videreutdanning av personell i tjenesten er: "Resertifisering av AMK-operatører", der KoKom, sammen med RAKOS, har utarbeidet en applikasjon for resertifisering av AMK-operatører. Et annet eksempel er: "Opplæring og trening i samhandling mellom helsepersonell i akuttmedisinske situasjoner", der en opplæringspakke for egentrening og undervisning er utarbeidet. Målgruppen her er turnusleger og annet helsepersonell i akuttmedisinsk beredskap.
I "Nødnettprosjektet", har KoKom bidratt med forstudien "Opplæringsplan for innføring av nytt nødnett i helsetjenesten", et arbeid som har høy prioritet ettersom opplæring er vesentlig for at mulighetene i nødnettet skal bli nyttet fullt ut. Se også: "forskningspublikasjoner", med avholdte foredrag i nasjonale og internasjonale fora.

**Forskning:**
Aktiviteten ved KoKom er fokusert på å bistå medisinsk nødmeldetjeneste i forhold til KoKoms mandat: Å videreutvikle og monitorere medisinsk nødmeldetjeneste. KoKoms oppdrag er å gjøre kunnskap tilgjengelig i større grad enn selv å stå for ren forskning. Dette gjøres gjennom våre prosjekter, og ved deltakelse i blant annet standardiseringsorganer (ETSI) og ulike nasjonale og internasjonale fora og komiteer. KoKom deltar på denne måten aktivt i utvikling av systemkrav og enhetlige prosedyrer for medisinsk nødmeldetjeneste.

## Nøkkeltall 2006

- 4,6 årsverk

## Endringer i aktivitet i forhold til tidligere år

KoKoms virksomhet er i stor grad prosjektrettet. Vår virksomhet ble vesentlig hemmet av at SHdir først kom med tildelingsbrevet for 2006 4. september. Først da kunne vi iverksette aktiviteter som var kostnadsdrivende.

KoKoms deltaking i prosjektet ”Digitalt radiosystem for nødetatene” var også i 2006 svært ressurskrevende. To av senterets ansatte har brukt all sin arbeidstid på dette, under direkte kontroll av prosjektledelsen. Uklare tidsrammer som viste seg å strekkes over hele året vanskeliggjorde vår situasjon betydelig. Innenfor nødnettet deltok øvrige ansatte i ”Implementering informasjonsplan” og ”Opplæring nødnett”. Disse prosjektene ble i vesentlig grad styrt av progresjonen i nødnettetes hovedprosjekt.
Den svært sene tildelingen av midler gjorde det nødvendig å slå sammen de fire prosjektene som går på faglige og organisatoriske endringer i AMK- og LV-sentraler til ett felles prosjekt.

## Forskningsproduksjon

**24 forskningspublikasjoner i 2006:**

Dreyer K, Furuskjeg K
"AMK/LV-simulator. Etablering av en AMK/LV-simulator."
KoKom 16.06.06. ISBN: 82-99633-3-2

Bovim E
"E-Call - et system for oppringing fra bil til nødmeldesentral."
KoKom 14.09.06. ISBN: 82-996335-4-0

Bovim E, Dreyer K
"Definisjon av indikatorer og datasett, og system for registrering av data fra AMK-sentraler."
KoKom, 05.12.06. ISBN: 978-82-996335-6-7

Ohnstad B, Bovim E
"FENN-rapporten og helsetjenesten. En utredning om helsetjenestens faglige og organisatoriske behov sett i relasjon til FENN-rapportens anbefalinger."
KoKom, 18.12.06. ISBN 978-82-996335-7-4 /ISBN 82-996335-7-5

Bovim E, Færevåg E
"Alternative kommunikasjonsveier fra publikum til nødmeldesentralene. En oversikt med anbefalinger."
KoKom 12.12.06. ISBN-13: 978-82-996335-8-1 /ISBN-10: 82-996335-8-3

Sagen T, Yang J, Alsaker M, Bovim E.
"Samordning medisinsk støttesystem ved AMK-sentraler og elektronisk pasientjournal ved sykehus ."
KoKom:18.12.06. ISBN-13: 978-82-996335-9-8 /ISBN-10: 82-996335-9-1

Bovim E
"Evaluering Barents Rescue, Helsetjenestens erfaringer"
Foredrag: Samred 04.02.

Bovim E
"Konfidensialitet i Helseradionettet"
Foredrag: Nettverksmøte i Helse Vest, 03.02.

Jensen Å
"Dagens opplæring og oppfølging helse"
Foredrag: JDN, Nydalen, 10.03

Dreyer K
"Resertifisering av LV- og AMK-personell"
Foredrag: Motivasjonsdagene i Sør-Trøndelag, 16.03

Vassbotn A B
"Kommunikasjonsplan. Forberede informasjon om nødnett til helsetjenesten."
Foredrag: Nødnettredaksjonen. SHdir, 06.04

Dreyer K
"Forslag til opplæring og bruk av TELEFONRÅD ved LV-sentraler. Telefonråd"
Foredrag: Innlegg i arbeidsgruppen hos GRUK for revidering av Telefonråd. 19.05

Vassbotn A B
"Plan for nødnett-informasjon fra nødnett prosjektet/ SHdir Fokus Helse "
Foredrag: Nødnettredaksjonen. SHdir, 06.06

Bovim E
"IKT i forhold til behovene for basal helsetjeneste"
Foredrag: Tromsø, Joint NORAD Workshop, 15.06

Bovim E
"Evaluating TETRA Application-Rich Technology: Overcoming Technological Challenges And Maximising The Benefits"
Foredrag: TETRA, 27.06

Bovim E
"Om KoKom"
Foredrag: Skandinavisk Tetra-seminar, Oslo 06.09

Dreyer K
"Opplæring i nødnett og andre prosjekter ved KoKom."
Foredrag: Legevaktskonferansen i Drammen, 09.09

Bovim E, Halvorsen G
"Barents Rescue 05 - An Exercise in International Emergency Response from a Health Practitioner s Perspective"
Foredrag: Bapco, 27.04

Bovim E
"Barents Rescue"
Foredrag: Beredskapsseminar, fylkesmannen i Hordaland, 19.10

Bovim E
"Barets Rescue"
Fordrag: Beredskapsseminar, fylkesmannen i Hordaland, 09.11

Bovim E, Dreyer K, Falch B, Sperstad K
"Oranisatoriske og faglige endringsprosesser i AMK- og legevaktsentraler."
Rapport: KoKom, 28.12.06

Aksnes A O, Dreyer K, Solberg H K og Øen T O
"Rapport fra "undersøkelse vedrørende forventninger om kunnskap og praktiske ferdigheter for legevaktsleger og ambulansepersonell i akuttmedisinske situasjoner"."
Rapport: KoKom 13.02.06 ISBN: 82-996335-1-6

Dreyer K
"Forstudie: Opplæringsplan for innføring av nytt nødnett i helsetjenesten."
Sosial- og helsedirektoratet, juni 06. (Unntatt offentlighet)

Aksnes A O, Dreyer K
"Samhandling mellom helsepersonell i akuttmedisinske situasjoner"
Foredrag: Kurs for legar i Voss sjukehusområde, 14.02

## 10 pågående forskningsprosjekter ved funksjonen:

Prosjektnr: Ikke registrert (NSD)
Bovim E, Helse Bergen HF
"Alternative kommunikasjonsveier fra publikum inn til AMK-sentralene"
Prosjektperiode: 2006 - 2006

Prosjektnr: Ikke registrert (NSD)
Bovim E, Helse Bergen HF
"Elektroniske pasientjournaler og støttesystemer."
Prosjektperiode: 2006 - Ukjent

Prosjektnr: Ikke registrert (NSD)
Bovim E, Helse Bergen HF
"Organisatoriske og faglige endringsprosesser ved AMK og LV sentraler"
Prosjektperiode: 2006 - 2007

Prosjektnr: Ikke registrert (NSD)
Bovim E, Helse Bergen HF
"Digitale radiosystemer i andre land"
Prosjektperiode: Ukjent - Ukjent

Prosjektnr: Ikke registrert (NSD)
Bovim E, Helse Bergen HF
"eCall - Et system for oppringing fra bil til nødmeldesentral"
Prosjektperiode: Ukjent - Ukjent

Prosjektnr: Ikke registrert (NSD)
Bovim E, Brattebø G, Helse Bergen HF
"LV/ AMK-simulator. Etablering av en LV-/AMK-simulator"
Prosjektperiode: Ukjent - Ukjent

Prosjektnr: Ikke registrert (NSD)
Bovim E, Dreyer K, Helse Bergen HF
"Utvikling av felles datasett og indikatorer for medisinsk nødmeldetjeneste/ Dataregistrering"
Prosjektperiode: 1999 - Varig

Prosjektnr: Ikke registrert (NSD)
Dreyer K, Helse Bergen HF
"Resertifisering av AMK-operatører"
Prosjektperiode: Ukjent - Varig

Prosjektnr: Ikke registrert (NSD)
Dreyer K, Helse Bergen HF
"Opplæring og trening i samhandling mellom helsepersonell i akuttmedisinske situasjoner"
Prosjektperiode: Ukjent - Varig

Prosjektnr: Ikke registrert (NSD)
Dreyer K, Helse Bergen HF
"Opplæring nødnett"
Prosjektperiode: 2006 - Ukjent

## Faglige retningslinjer

CD-rom/Opplæringshefte: AMK-resertifisering. Applikasjon: Brukermanual og teknisk beskrivelse., 2006
CD-rom/Opplæringshefte: Samhandling mellom helsepersonell i akuttmedisinske situasjoner - utenfor sykehus. Publisert 2006., 2005

## Referansegruppe

Daniel Haga (daniel.haga@helse-midt.no), Helse Midt-Norge
Nina Hesselberg (nina.hesselberg@helse-nord.no), Helse Nord
Asgeir Kvam (kvam@uus.no), Helse Øst
Brit Nordbø (nobr@exit.sir.no), Helse Vest
Arild Pedersen (arild.pedersen@helse-midt.no), Helse Midt-Norge
Trond Thoresen (trond.thorsesen@siv.no), Helse Sør
Stener Kvinnsland (.), Helse Vest

Årsrapporten er godkjent av referansegruppen.

Nasjonalt kompetansesenter NK-HB10:

# Nasjonalt kompetansesenter for leddproteser

Ansvarlig: **Ove Furnes** (ovfu@helse-bergen.no), Helse Bergen

---

**Nasjonalt Register for Leddproteser ble etablert i 1987 av Norsk Ortopedisk Forening, da det tidlig på 1980 tallet ble avdekket bruk av dårlige hofteproteser. Målsetningen er å oppdage dårlige proteser, sementer og teknikker så tidligst mulig, samt å gi kunnskap om leddproteseepidemiologi. Registeret ble utvidet til å omfatte alle leddproteser fra 1994, korsbåndsopererte fra 2004 og hoftebruddopererte fra 1.1.2005. Registeret omfatter informasjon om mer en 107 000 hofteproteser, 22 000 proteser i kne, 6616 proteser i andre ledd, 2500 korsbåndsopererte og 6000 hoftebruddopererte. Både førstegangsoperasjon og bytte/fjerning av protese registreres. Registeret baserer seg på frivillighet fra norske ortopediske kirurger og har like god rapportering som Norsk Pasient Register (NPR), med ca 95% rapporteringsgrad av leddproteseoperasjoner i Norge. De tre registrene (leddproteser, korsbånd og hoftebrudd) utgjør hovedvirksomheten i Nasjonalt Kompetansesenter for Leddproteser.**

**http://www.haukeland.no/nrl/**

## Beskrivelse av aktivitet 2006 i forhold til helseforetakenes fire hovedoppgaver

**Pasientbehandling:**
Kompetansesenterets hovedfunksjon er drift av kvalitetsregistre (Nasjonalt Register for Leddproteser, Hoftebruddregisteret og Korsbåndsregisteret). Registerets leger har bistillinger ved registeret og hovedstillinger ved Ortopedisk Klinikk, Haukeland Universitetssykehus og utfører klinisk forskning og behandling der. legene tilknyttet korsbåndsregisteret er tilknyttet Ullevål universitetssykehus også.

- ICD-10-koder: S72.0-4. M23.5, S83,5. T84,5 og 6, T84.0, T84.1, M84,0-3., T93,1, M17.1,3 og 5. M19.0-1, M05.8, M06,9, L40,5., M07,3., M15.9, M45,

**Utdanning av helsepersonell:**
- Registerets statistikere underviser ved Universitetskurs i statistikk hvert år (40 timer grunnutdanning og 20 timer etterutdanning).
- Leif Ivar Havelin og Ove Furnes sitter i kurskomiteen i Universitetskurs i hofte og kneprotesekirurgi for spesialistkandidater i ortopedisk kirurgi (4o timer videreutdanning).
- Kjell Matre som er tilknyttet Hoftebruddregisteret kursleder ved Vossakurset i frakturbehandling (4o timer etterutdanning).
- Årsrapport og 60 sykehusvise årsrapporter for de tre registrene
- Undervisning av ortopediske kirurger og operasjonssykepleiere på 4 kurs (40 timer)
- 3 av legene ved kompetansesenteret er professorer/amanuenser og underviser medisinerstudenter (20 % stilling)

**Forskning:**
- Forskning på hofteproteser, kneproteser, revmakirurgi, ulike leddproteser som ankel og skulderproteser, hoftebrudd og korsbåndsskirurgi ved bruk av registerepidemiologisk metode.
- Forskning på koblede data mellom Nasjonalt Register for Leddproteser, fødselsregisteret og Helseundersøkelsene (Nasjonalt folkehelseinstitutt)
- Klinisk forskning innen de samme felt med gjennomføring og planlegging av randomiserte studier.
- En doktorgradskandidat disputerte 19.januar 2007.
- 7 leger og stipendiater arbeider med doktorgrader basert på data fra registrene

**Undervisning av pasienter og pårørende:**
Egen web-side (www.haukeland.no/nrl) med informasjon om registrene og vitenskapelige resultater og årsrapporter. Registerets medarbeidere svarer på spørsmål fra ortopediske kirurger, sykehus, myndigheter, implantatindustrien og pasienter.

## Nøkkeltall 2006

- 8 årsverk

## Endringer i aktivitet i forhold til tidligere år

Vi startet opp Hoftebruddregisteret i 2005, og i løpet av første del av 2006 rapporterer nå alle 55 opererende sykehus til registeret. Dette er vi svært godt fornøyd med. I juni 2006 kom den første årsrapporten med alle de tre registrenes årsrapporter og nøkkeltall for første gang ut samlet.
7 vitenskapelige artikler er publisert og 5 akseptert for publisering, og ytterligere 6 er innsendt. 4 internasjonale samarbeidsprosjekt. Det er god aktivitet ved kompetansesenteret og mange pågående prosjekt.

## Forskningsproduksjon

**8 vitenskapelige artikler publisert i 2006:**

Hallan G, Aamodt A, Furnes O, Skredderstuen A, Haugan K, Havelin LI
"Palamed G compared with Palacos R with gentamicin in Charnley total hip replacement. A randomised, radiostereometric study of 60 HIPS."
J Bone Joint Surg Br. 2006;88(9):1143-8
PMID: 16943462

Espehaug B, Furnes O, Havelin LI, Engesaeter LB, Vollset SE, Kindseth O
"Registration completeness in the Norwegian Arthroplasty Register."
Acta Orthop. 2006;77(1):49-56
PMID: 16534702

Lohmander LS, Engesaeter LB, Herberts P, Ingvarsson T, Lucht U, Puolakka TJ
"Standardized incidence rates of total hip replacement for primary hip osteoarthritis in the 5 Nordic countries: similarities and differences."
Acta Orthop. 2006;77(5):733-40
PMID: 17068703

Flugsrud GB, Nordsletten L, Espehaug B, Havelin LI, Engeland A, Meyer HE
"The impact of body mass index on later total hip arthroplasty for primary osteoarthritis: a cohort study in 1.2 million persons."
Arthritis Rheum. 2006;54(3):802-7
PMID: 16508955

Slover J, Espehaug B, Havelin LI, Engesaeter LB, Furnes O, Tomek I, Tosteson A
"Cost-effectiveness of unicompartmental and total knee arthroplasty in elderly low-demand patients. A Markov decision analysis."
J Bone Joint Surg Am. 2006;88(11):2348-55
PMID: 17079390

Engesaeter LB, Espehaug B, Lie SA, Furnes O, Havelin LI
"Does cement increase the risk of infection in primary total hip arthroplasty? Revision rates in 56,275 cemented and uncemented primary THAs followed for 0-16 years in the Norwegian Arthroplasty Register."
Acta Orthop. 2006;77(3):351-8
PMID: 16819671

Lie SA
"Early mortality after elective hip surgery."
Acta Orthop. 2006;77(3):345-6
PMID: 16819669

Hallan G, Lie SA, Havelin LI
"High wear rates and extensive osteolysis in 3 types of uncemented total hip arthroplasty: a review of the PCA, the Harris Galante and the Profile/Tri-Lock Plus arthroplasties with a minimum of 12 years median follow-up in 96 hips."
Acta Orthop. 2006;77(4):575-84
PMID: 16929433

**39 forskningspublikasjoner i 2006:**

Gjertsen JE, Fevang J, Vinje T, Engesæter LB, Steindal K, Furnes O.
"Nasjonalt hoftebruddregister"
Norsk Epidemiologi 2006;16(2):89-94.

Havelin LI
"The Norwegian Arthroplasty Register – Method and Results"
The 36th Annual Meeting of the Japanese Society for Replacement Arthroplasty. Kyoto, Japan, 3. februar 2006.

Havelin LI
"On the methods of the Norwegian Arthroplasty Register"
Read at the meeting of the HBW Foundation, AAOS, Chicago. 23. mars 2006.

Fevang J
"The Norwegian Hip Fracture Registry"
Read at the meeting of the HBW Foundation, AAOS, Chicago, 23. mars 2006.

Havelin LI
"The Norwegian Arthroplasty Register"
Read at the meeting of the Outcome Special Interest Group, AAOS, Chicago, 24. mars 2006

Engesæter LB
"The Norwegian Hip register – The influence of cement and antibiotics on the clinical results of primary prostheses"
International symposium on local antibiotics in arthroplasty. Maastricht, 7. – 8. april 2006

Furnes O
"Results of Oxford uni prosthesis based on data from the Norwegian Arthroplasty Register"
4th Norwegian Oxford Unicompartmental Users meeting. Holmen Fjordhotell 28. april 2006

Hallan G
"Long-term results of 11 449 primary uncemented femoral stems"
Read at SCP Symposium at Nordic Orthopaedic Federation, 53rd Congress, Oslo 31. mai 2006.

Gjertsen JE, Lie SA, Fevang JM, Vinje T, Havelin LI, Engesæter LB, Furnes O
"The Norwegian Hip Fracture Register"
Nordic Orthopaedic Federation, 53rd Congress, Oslo 31. mai – 2. juni 2006

Vinje T, Fevang J, Gjertsen JE, Lie SA, Steindal K, Engesæter LB, Havelin LI, Furnes O
"Patient survival within the first year after dislocated intracapsular femoral neck fracture treated with internal fixation or bipolar hemiprosthesis"
Nordic Orthopaedic Federation, 53rd Congress, Oslo 31. mai – 2. juni 2006

Fevang J, Vinje T, Lie SA, Havelin LI, Furnes O, Steindal K, Gjertsen JE, Engesæter LB
"Patient satisfaction, pain and quality of life four months after femoral neck fracture treated with hemiprothesis or screws"
Nordic Orthopaedic Federation, 53rd Congress, Oslo 31. mai – 2. juni 2006

Engesæter IØ, Engesæter LB, Furnes O, Lie SA, Vollset SE
"Neonatal hip instability and risk for hip arthroplasty in young, adult age"
Nordic Orthopaedic Federation, 53rd Congress, Oslo 31. mai – 2. juni 2006

Engesæter LB, Furnes O, Havelin LI, Lie SA, Vollset SE
"Good results of THAs after hip dysplasia in the Norwegian Arthroplasty Register"
Nordic Orthopaedic Federation, 53rd Congress, Oslo 31. mai – 2. juni 2006

Slover J, Espehaug B, Furnes O, Havelin L, Engesæter LB, Tomek I, Tosteson A
"Is unicompartmental knee arthroplasty a cost-effective alternative to total knee arthroplasty in the elderly low-demand patient population?"
Nordic Orthopaedic Federation, 53rd Congress, Oslo 31. mai – 2. juni 2006.

Lie SA, Pratt N, Engesæter L, Havelin LI, Ryan P, Graves S, Furnes O
"Increased early postoperative mortality after elective hip and knee prosthesis surgery. A study on 244.275 patients from Australia and Norway."
Nordic Orthopaedic Federation, 53rd Congress, Oslo 31. mai – 2. juni 2006.

Arthursson A, Furnes O, Espehaug B, Havelin LI, Søreide JA
"Prosthesis survival after total hip arthroplasty. Does surgical approach matter?"
Nordic Orthopaedic Federation, 53rd Congress, Oslo 31. mai – 2. juni 2006.

Reigstad A, Røkkum M, Reigstad O, Espehaug B
"Conventional versus resurfacing total hip arthroplasty. 25-year results of a randomized prospective study."
Nordic Orthopaedic Federation, 53rd Congress, Oslo 31. mai – 2. juni 2006.

Furnes O, Lie SA, Engesæter LB, Havelin LI
"Results of primary Charnley total hip replacement have improved over the years in Norway"
Nordic Orthopaedic Federation, 53rd Congress, Oslo 31. mai – 2. juni 2006

Apold H, Flugsrud G, Nordsletten L, Espehaug B, Havelin LI, Meyer H
"Risk factors for osteoarthritis of the hip. An investigation of ethnicity and metabolic changes"
Nordic Orthopaedic Federation, 53rd Congress, Oslo 31. mai – 2. juni 2006

Hulleberg G, Aamodt A, Benum P, Espehaug B
"A 12-15 years follow-up of Charnley total hip arthroplasty"
Nordic Orthopaedic Federation, 53rd Congress, Oslo 31. mai – 2. juni 2006.

Arthursson A, Furnes O, Espehaug B, Havelin LI, Søreide JA
"Validation of data in the Norwegian Arthroplasty Register and the Norwegian Patient Register"
Nordic Orthopaedic Federation, 53rd Congress, Oslo 31. mai – 2. juni 2006.

Lie SA, Pratt N, Engesæer LB, Havelin LI, Ryan P, Graves S, Furnes O
"Increased early postoperative mortality after elective hip and knee prosthesis surgery. A study on 244.275 patients from Australia and Norway"
IEA-EEF European Congress in Epidemiology, Utrecht, The Netherlands, June 28 – July 1 2006. European Journal of Epidemiology, 21 (suppl.), 2006, p39

Furnes O
"Results from uncemented and cemented cup revisions. 2nd Nordic-Benelux hip meeting. New technologies and challenges in hip arthroplasty"
Vejle, Danmark, 21.-22. september 2006.

Furnes O
"Results from uncemented and cemented cup revisions. 2nd Nordic-Benelux hip meeting. New technologies and challenges in hip arthroplasty"
Vejle, Danmark, 21.-22. september 2006.

Fevang J, Gjertsen JE, Lie SA, Vinje T, Havelin LI, Steindal K, Furnes O, Engesæter LB
"Tilfredshet, smerte og livskvalitet 4 måneder etter lårhalsfraktur hos pasienter behandlet med hemiprotese eller skruer"
Høstmøtet i Norsk Kirurgisk Forening. Oslo, 23.-27. oktober 2006.

Vinje T, Fevang J, Gjertsen JE, Lie SA, Steindal K, Engesæter LB, Havelin LI, Matre K, Furnes O
"1-års mortalitet for pasientar med dislokerte lårhalsbrot behandla med to skruer eller bipolar hemiprotese"
Høstmøtet i Norsk Kirurgisk Forening. Oslo, 23.-27. oktober 2006

Engesæter LB, Lie SA, Vinje T, Gjertsen JE, Fevang J, Furnes O, Havelin LI
"Ingen medisinske holdepunkter for at pasienter med hoftebrudd må opereres om natten"
Høstmøtet i Norsk Kirurgisk Forening. Oslo, 23.-27. oktober 2006

Furnes O, Hajdu A, Sorknes NK, Løwer HL, Eriksen HM
"NOIS-1: Postoperative sårinfeksjoner etter innsetting av proteser i hofteledd"
Høstmøtet i Norsk Kirurgisk Forening. Oslo, 23.-27. oktober 2006.

Lie SA, Pratt N, Engesæter LB, Havelin LI, Ryan P, Graves S, Furnes O
"Tidlig postoperative dødelighet for 244.275 hofte- og kneprotese operasjoner"
Høstmøtet i Norsk Kirurgisk Forening. Oslo, 23.-27. oktober 2006.

Furnes O, Fevang BTS, Lie SA, Havelin LI, Engesæter LB
"Reduction in orthopaedic surgery among patients with chronic inflammatory joint disease in Norway 1994-2004"
Høstmøtet i Norsk Kirurgisk Forening. Oslo, 23.-27. oktober 2006.

Engesæter IØ, Lie SA, Lehmann T, Engesæter LB
"Selvrapportert helsetilstand blant unge voksne med totalprotese I hofteleddet"
Høstmøtet i Norsk Kirurgisk Forening. Oslo, 23.-27. oktober 2006.

Gjertsen JE, Lie SA, Fevang JM, Vinje T, Havelin LI, Engesæter LB, Furnes O
"Totalprotese i hofte etter lårhalsbrudd"
Høstmøtet i Norsk Kirurgisk Forening. Oslo, 23.-27. oktober 2006.

Furnes O
"An update from the Norwegian Artroplasty Register"
Contemporary cementing techniques in cemented implants. Malmø, Sverige, 2.-3. november 2006

Furnes O
"The “reversed” hip hybrid. Is this the new solution?"
Contemporary cementing techniques in cemented implants. Malmø, Sverige, 2.-3. november 2006

Lie SA, Pratt N, Engesæter L, Havelin LI, Ryan P, Graves S, Furnes O
"Tidlig postoperative dødelighet for 244.275 hofte- og kneproteseoperasjoner"
Den fjortende norske epidemiologikonferansen. Trondheim, 16.-17. november 2006

Engebretsen L
"The Norwegian ACL Injury Registry"
Read at the meeting of the HBW Foundation, AAOS, Chicago, 23. mars 2006

Granan LP, Engebretsen L, Steindal K, Bahr R, Furnes ON
"Nasjonalt Korsbåndregister"
Høstmøtet i Norsk Kirurgisk Forening. Oslo, 23.-27. oktober 2006

Yttestad K, Granan LP, Engebretsen L
"Compliance-studie Nasjonalt Korsbåndregister."
Høstmøtet i Norsk Kirurgisk Forening. Oslo, 23.-27. oktober 2006

Hallan G
"Results from the Norwegian Arthroplasty Register"
Read at the meetingh of the HBW Foundation, AAOS, Chicago, 23. mars 2006.

## 6 pågående forskningsprosjekter ved funksjonen:

Prosjektnr: 14970 (NSD)
Dybvik E, Helse Bergen HF
"Kreftpasienter og totale hofteleddproteser"
Prosjektperiode: 2006 - 2009

Prosjektnr: 14124-911300 (NSD / Helse Vest)
Engesæter LB, Helse Bergen HF
"Medfødt hofteleddsdysplasi og risiko for tidlig coxartro"
Prosjektperiode: 2006 - 2009
Forskningsprosjekt, Lars Birger Engesæter
Klinisk forskning, Ortopedics

Prosjektnr: 10485 (NSD)
Engesæter LB, Helse Bergen HF
"Kan en allerede ved fødsel forutsi risiko for kunstig hofteledd i ung voksen alder"
Prosjektperiode: 2003 - 2008

Prosjektnr: 13429 (NSD)
Fevang BT, Helse Bergen HF
"Bruk av leddkirurgiske inngrep hos pasienter med revmatoid artritt i Norge fra 1987 til 2005"
Prosjektperiode: 2005 - 2008

Prosjektnr: 12117-911139 (NSD / Helse Vest)
Furnes O, Helse Bergen HF
"Nasjonalt hoftebruddregister"
Prosjektperiode: 2005 - Varig
Nasjonalt kvalitetsregister, Ove Furnes
Epidemiologisk forskning, Ortopedics

Prosjektnr: 10642-911024 (NSD / Helse Vest)
Furnes O, Helse Bergen HF
"Sammenlignende RSA (radiostereometrisk analyse) studie av 2 hofteproteser"
Prosjektperiode: 2004 - 2017
Forskningsprosjekt, Ove Furnes
Klinisk forskning, Ortopedics

## Faglige retningslinjer

Documentation of hip prostheses used in Norway, 2004
SMS rapport 6/2002 Valg av implantater ved innsetting av primær total hofteprotese i Norge, 2002
Kompendium i implantatlære og protesekirurgi kurs 21065, 2004
Kompendium i implantatlære og protesekirurgi 2005, Ukjent

## Kvalitetsregistre

Nasjonalt Korsbåndsregister, etablert i 2004
Nasjonalt Register for Leddproteser, etablert i Før 1990
Nasjonalat Hoftebruddregister, etablert i 2005

## Referansegruppe

Arild Aamodt, Helse Midt-Norge
Lars B Engesæter, Helse Vest
Ove Furnes, Helse Vest
Leif Havelin, Helse Vest
Einar Sudmann, Helse Vest
Odd Inge Solem, Helse Nord
Svein Svenningsen (svein.svenningsen@sshf.no), Helse Sør
Lars Nordsletten, Helse Øst

Årsrapporten skal forelegges referansegruppen.

Nasjonalt kompetansesenter NK-HB4:

# Nasjonalt kompetansesenter for Multippel sklerose. Nasjonalt register.

Ansvarlig: **Kjell-Morten Myhr** (kjmy@helse-bergen.no), Helse Bergen

---

**Nasjonalt kompetansesenter for MS arbeider etter gitt mandat med fokus på forskning, fagutvikling og undervisning. Senteret har etablert prosjekter med lokale, nasjonale og internasjonale samarbeidspartnere. Problemstillingene inkluderer epidemiologi, klinikk, diagnostikk, behandling, immungenetikk og patologi. Senteret bidrar i utarbeiding av nasjonale og internasjonale retningslinjer innen diagnostikk og behandling. Det arrangeres og gis bidrag på kurs og seminarer av lokal, nasjonal og internasjonal karakter. Kursene er for leger og annet helsepersonell, men også rettet mot brukere og pårørende. I samarbeid med MS Forbundet betjener kompetansesenteret en webbasert spørsmålstjeneste. Det er etablert et Nasjonalt MS register som via et nettverk av alle nevrologiske avdelinger registrerer alle MS pasienter i landet. I tillegg drives et prevalensregister (ca 3700 pasienter/55 % av total pop.), samt også et medisinsk kvalitetsregister for evaluering av immunmodulerende behandling.**

**http://www.helse-bergen.no/avd/ms/**

## Beskrivelse av aktivitet 2006 i forhold til helseforetakenes fire hovedoppgaver

**Pasientbehandling:**
Nasjonalt kompetansesenter for MS har ikke pasient behandlingsansvar. Men senteret leger og sykepleiere har imidlertid en del pasientkontakt og behandling som ledd i prosjekter og erverving av klinisk erfaring. Dette dreier seg i all hovedsak poliklinisk konsultasjoner. I tillegg har senterets leger ansvar for behandling av "malign" MS med mitoxantrone og nylig oppstart av ny immunmodulerende behandling med natalizumab. I tillegg tas det i mot pasienter (via nevrologisk avdeling, Haukeland Universitetssykehus) til second opinion. Senteret har også i samarbeid med MS forbundet i Norge ansvar for en webbasert svartjeneste, samt pasient telefon.

Total aktivitet:

- Poliklinikk/mitoxantrone & natalizumab behandling/konsultasjoner: ca 650
- MS-sykepleier konsultasjoner: ca 390
- MS-sykepleier telefon tjeneste: ca 800
- Web-basert svar tjeneste: (http://www.ms.no)

- ICD-10-koder: G-35 Multippel Sklerose

**Utdanning av helsepersonell:**
Nasjonalt kompetansesenter for MS arrangerer egne og i samarbeid med andre kurs og seminar for helsepersonell, studenter og brukere. Virksomheten gar inn i videre og etterutdanning for leger og annet helsepersonell. I tillegg bidrar kompetansesenterets personell i undervisning av medisiner studenter, samt studenter i andre helsefag som sykepleie, ergoterapi, fysioterapi og hjelpepleie.

Kurs/møter (3) + bidrag til andre kurs/møter/seminar: Totalt ca 20 timer

MS senteret arrangerer i samarbeid med MS forbundet en årlig MS konferanse for helsepersonell. Temaet for konferansen 2006 var "Blære, tarm og seksuell dysfunksjon ved MS".

**Forskning:**
Senteret har forskningsprosjekter innen flere fagområder som kan deles i følgende kategorier:

A: Klinikk og epidemiologi, som inkluderer kartlegging av MS forekomst, overlevelsesanalyser, samt karakterisering av forløp og prognosemarkører. Senteret har også prosjekter fir studier av graviditet og svangerskap hos MS kvinner, fysioterapi, helsetjenesteforskning, helseøkonomi. I tillegg organiserer og deltar senteret i flere behandlingsstudier.

B: Basale sykdomsmekanismer, som inkluderer prosjekt for kartlegging og karakterisering av MS lesjoner i sentralnervesystemet, med fokus på hjernebark/grå substans skade. I tillegg gjennomføres genekspresjonsanalyser av MS lesjoner vs normal vev. Intracellulær signaloverføring ved immunrespons og behandling er et annet viktig prosjekt, samt proteomikk analyser av spinalvæske for identifisering av sykdomsmarkører for diagnostikk, sykdomsforløp og behandlingsrespons. Senteret deltar også i kartlegging av mulige genetiske faktorer ved MS.

**Undervisning av pasienter og pårørende:**
Kompetansesenteret arrangerer selv og i samarbeid med andre enheter kurs og seminar for pasienter og pårørende. Den årlige MS konferansen inkluderer og en egen bruker del med samme tema som fag personell delen med årets tema, "Blære, tarm og seksuell dysfunksjon ved MS". MS senteret arrangerer MS skole ved HUS for pasienter i Hordaland og bidrar med forelesninger/seminar i en rekke lokale pasientforeninger:

Kurs/møter (3) + bidrag til andre kurs/møter/seminar: Totalt ca 25 timer

I samarbeid med MS forbundet organiserer senteret telefontjeneste og web svartjeneste (http://www.ms.no)

## Nøkkeltall 2006

- 6,37 årsverk

**Kommentarer til nøkkeltall:**
Senteret har fast ansatte i 6,2 stillinger, 0,5 i tidsavgrenset prosjektprosjekt fra sept-06 (= 0,17 for 2006), totalt 6,2 + 0,17 = 6,37. I tillegg har senteret eksternfinansiering; 1 D-stilling HUS)(50 % til prosjektarbeid), 1 stipendiat Helse Vest, 1 stipendiat UiB, 1 stipendiat Helse og Rehabilitering, 1 stipendiat senter behandlingsreiser, Rikshospitalet og en 50 % forsker stilling totalt (5,0)

## Endringer i aktivitet i forhold til tidligere år

En hovedsatsning i 2006 har vært etablering av en biobank, knyttet til Nasjonalt MS register. Gjennom samarbeid med MS-register nettverk (alle avdelinger i Norge), register styringsgruppen, aktive MS forskningsmiljøer i Norge og Nasjonalt folkehelseinstitutt har vi etablert Norsk MS register og Biobank. Gjennom NevroNor har den nye enheten fått bevilgning for etablering, 4,5 mill over tre år. MS registeret vil bli den sentrale enheten med lagringsenheter for biologisk materiale ved Avdeling for patologi (vev) og Nevrologisk avdeling (spinalvæske/serum, Haukeland Universitetssykehus og Nasjonalt folkehelseinstitutt (DNA).

Et annet viktig satsningsfelt i 2006 har vært etablering av MS proteomikk prosjekt. Dette er et prosjekt med stort potensiale som etablert i samarbeid med laboratorium for klinisk biokjemi (HUS), PROBE (UiB) og Kjemisk inst., UiB for proteomikk analyser av spinalvæske for identifisering av MS spesifikke markører for diagnostikk, prognose og behandlingsrespons.

## Forskningsproduksjon

**20 vitenskapelige artikler publisert i 2006:**
Knudsen A, Monstad SE, Dørum A, Lønning PE, Salvesen HB, Drivsholm L, Aarseth JH, Vedeler CA
"Ri antibodies in patients with breast, ovarian or small cell lung cancer determined

by a sensitive immunoprecipitation technique."
Cancer Immunol Immunother. 2006;55(10):1280-4
PMID: 16429314

Grytten N, Glad SB, Aarseth JH, Nyland H, Midgard R, Myhr KM
"A 50-year follow-up of the incidence of multiple sclerosis in Hordaland County, Norway."
Neurology. 2006;66(2):182-6
PMID: 16434650

Gilmore CP, Bö L, Owens T, Lowe J, Esiri MM, Evangelou N
"Spinal cord gray matter demyelination in multiple sclerosis-a novel pattern of residual plaque morphology."
Brain Pathol. 2006;16(3):202-8
PMID: 16911477

Berven FS, Flikka K, Berle M, Vedeler C, Ulvik RJ
"Proteomic-based biomarker discovery with emphasis on cerebrospinal fluid and multiple sclerosis."
Curr Pharm Biotechnol. 2006;7(3):147-58
PMID: 16789900

van Horssen J, Bö L, Dijkstra CD, de Vries HE
"Extensive extracellular matrix depositions in active multiple sclerosis lesions."
Neurobiol Dis. 2006;24(3):484-91
PMID: 17005408

van Horssen J, Schreibelt G, Bö L, Montagne L, Drukarch B, van Muiswinkel FL, de Vries HE
"NAD(P)H:quinone oxidoreductase 1 expression in multiple sclerosis lesions."
Free Radic Biol Med. 2006;41(2):311-7
PMID: 16814112

Thomassen L, Waje-Andreassen U, Naess H, Aarseth J, Russell D
"Combined carotid and transcranial ultrasound findings compared with clinical classification and stroke severity in acute ischemic stroke."
Cerebrovasc Dis. 2006;21(1-2):86-90
PMID: 16330869

Smedal T, Lygren H, Myhr KM, Moe-Nilssen R, Gjelsvik B, Gjelsvik O, Strand LI
"Balance and gait improved in patients with MS after physiotherapy based on the Bobath concept."
Physiother Res Int. 2006;11(2):104-16
PMID: 16808091

Grytten N, Måseide P
"'When I am together with them I feel more ill.' The stigma of multiple sclerosis experienced in social relationships."
Chronic Illn. 2006;2(3):195-208
PMID: 17007696

Myhr KM, Grytten N, Aarseth JH, Nyland H
"The Norwegian Multiple Sclerosis National Competence Centre and National Multiple Sclerosis registry -- a resource for clinical practice and research."
Acta Neurol Scand Suppl. 2006;183:37-40
PMID: 16637927

Dahl J, Myhr KM, Daltveit AK, Gilhus NE
"Planned vaginal births in women with multiple sclerosis: delivery and birth outcome."
Acta Neurol Scand Suppl. 2006;183:51-4
PMID: 16637930

Monstad SE, Storstein A, Dørum A, Knudsen A, Lønning PE, Salvesen HB, Aarseth JH, Vedeler CA
"Yo antibodies in ovarian and breast cancer patients detected by a sensitive immunoprecipitation technique."
Clin Exp Immunol. 2006;144(1):53-8
PMID: 16542365

Gavasso S, Myhr KM, Vedeler C
"Multiplexed phosphoprotein analysis in immune cells."
Acta Neurol Scand Suppl. 2006;183:58-60
PMID: 16637932

Beiske AG, Myhr KM
"Lipoatrophy: a non-reversible complication of subcutaneous interferon-beta 1a treatment of multiple sclerosis."
J Neurol. 2006;253(3):377-8
PMID: 16502214

Torkildsen O, Vedeler CA, Nyland HI, Myhr KM
"FcgammaR and multiple sclerosis: an overview."
Acta Neurol Scand Suppl. 2006;183:61-3
PMID: 16637933

Naess H, Waje-Andreassen U, Thomassen L, Nyland H, Myhr KM
"Health-related quality of life among young adults with ischemic stroke on long-term follow-up."
Stroke. 2006;37(5):1232-6
PMID: 16601213

Tzoulis C, Engelsen BA, Telstad W, Aasly J, Zeviani M, Winterthun S, Ferrari G, Aarseth JH, Bindoff LA
"The spectrum of clinical disease caused by the A467T and W748S POLG mutations: a study of 26 cases."
Brain. 2006;129(Pt 7):1685-92
PMID: 16638794

Bö L, Geurts JJ, Mörk SJ, van der Valk P
"Grey matter pathology in multiple sclerosis."
Acta Neurol Scand Suppl. 2006;183:48-50
PMID: 16637929

Teunissen CE, Dijkstra CD, Jasperse B, Barkhof F, Vanderstichele H, Vanmechelen E, Polman CH, Bö L
"Growth-associated protein 43 in lesions and cerebrospinal fluid in multiple sclerosis."
Neuropathol Appl Neurobiol. 2006;32(3):318-31
PMID: 16640650

Glad S, Nyland H, Myhr KM
"Benign multiple sclerosis."
Acta Neurol Scand Suppl. 2006;183:55-7
PMID: 16637931

**41 forskningspublikasjoner i 2006:**

B. Svendsen, K. Myhr, H. Nyland, J.H. Aarseth (Bergen, N)
"The cost of multiple sclerosis in Norway - (and how certain can we be?)"
ECTRIMS, Madrid, oct. 2006

A.G. Beiske, I. Sandanger, B. Czujko, E.D. Pedersen, K.M. Myhr (Lørenskog, Molde, Bergen, N)
"Multiple sclerosis and distress"
ECTRIMS, Madrid, oct. 2006

S. Glad, H. Nyland, J.H. Aarseth, K.M. Myhr (Bergen, N)
"Benign multiple sclerosis"
ECTRIMS, Madrid, oct. 2006

J. Dahl, K.M. Myhr, A.K. Daltveit, N.E. Gilhus (Bergen, N)
"Comparison of pregnancy, delivery and birth outcomes in MS women giving birth prior to disease onset, between onset and diagnosis, and after diagnosis"
ECTRIMS, Madrid, oct. 2006

N. Grytten, J. Aarseth, S.A. Lie, H. Nyland, K. Myhr (Bergen, N)
"A 50-year follow-up of survival and cause of death of multiple sclerosis in Hordaland county, Norway"
ECTRIMS, Madrid, oct. 2006

A.E. Hensiek, S.R. Seaman, L.F. Barcellos, A. Oturai, M. Eraksoy, E. Cocco, L. Vecsei, G. Steward, B. Dubois, J. Bellmann-Strobl, M.A. Leone, O. Andersen, K. Bencsik, D. Booth, E. Celius, H.F. Harbo, S.L. Hauser, R. Heard, J. Hillert, K. Myhr, M.G. Marros
"Familial effects on the clinical course of multiple sclerosis"
ECTRIMS, Madrid, oct. 2006

Å.R. Lorentzen, C. Smestad, P.O. Ekstrøm, A.B. Oturai, E. Åkesson, J. Saarela, K.-M. Myhr, B.A. Lie, E.G. Celius, P.S. Sørensen, J. Hillert, A. Spurkland, H.F. Harbo (Oslo, N; Copenhagen, DK; Huddinge, S; Kuopio, FIN; Bergen, N)
"The role of SH2D2A gene polymorphisms in multiple sclerosis"
ECTRIMS, Madrid, oct. 2006

H.F. Harbo, E. Utsi, Å.R. Lorentzen, M.T. Kampman, E.G. Celius, K.M. Myhr, B.A. Lie, S.I. Mellgren, E. Thorsby (Oslo, Karasjok, Tromso, Bergen, N)
"Low prevalence of multiple sclerosis and the HLA DR15-DQ6 haplotype in Sami"
ECTRIMS, Madrid, oct. 2006

Svendsen, B, Myhr, K.M. Nyland, H. Aarseth, J. H.
"Costs and quality of life in patients with multiple sclerosis in Norway compared to 9 other European countries"
Norsk Nevrologisk Forening, Årsmøte, - Nevrodagene - Nov 2006

Julie Dahl, Kjell-Morten Myhr, Anne K Daltveit, Rolv Skjaerven, Nils E Gilhus
"Smoking among pregnant multiple sclerosis women"
Norsk Nevrologisk Forening, Årsmøte, - Nevrodagene - Nov 2006

Kjell-Morten Myhr, Solveig Glad, Harald Nyland og Jan H. Aarseth
"Frekvens av immunmodulerende behandling ved MS i Norge"
Norsk Nevrologisk Forening, Årsmøte, - Nevrodagene - Nov 2006

Solveig B. Glad, Halvor Næss
"Progressiv multifokal leukoencefalopati (PML): En kasuistikk"
Norsk Nevrologisk Forening, Årsmøte, - Nevrodagene - Nov 2006

Kjell-Morten Myhr, Tove Marøy, Sonia Gavasso og Nina Aarskog.
"Nøytraliserende antistoffer mot interferon-beta ved multippel sklerose"
Norsk Nevrologisk Forening, Årsmøte, - Nevrodagene - Nov 2006

AG Beiske, I Sandanger, B Czujko, ED Pedersen, KM Myhr
"MS and distress"
Norsk Nevrologisk Forening, Årsmøte, - Nevrodagene - Nov 2006

Kjell-Morten Myhr, Jan H Aarseth, Rune Midgard
"Status for Nasjonalt MS register"
Norsk Nevrologisk Forening, Årsmøte, - Nevrodagene - Nov 2006

N. Grytten, S.A. Lie, J. Aarseth, H. Nyland, K. Myhr
"Overlevelse og dødsårsak blant pasienter med multippel sklerose i Hordaland 1953-2003"
Norsk Nevrologisk Forening, Årsmøte, - Nevrodagene - Nov 2006

A. Beiske, Kjell-Morten Myhr
"Health-related quality of life in secondary progressive multiple sclerosis."
Norsk Nevrologisk Forening, Årsmøte, - Nevrodagene - Nov 2006

C. Gilmore, L. Bo, T. Owens, G. DeLuca, J. Lowe, M. Esiri, N. Evangelou (Nottingham, UK; Amsterdam, NL; Oxford, UK, Bergen No)
"Evidence of substantial spinal cord neuronal pathology in multiple sclerosis"
ECTRIMS, Madrid, oct. 2006

Gilmore CP, Bø L, Owens T, Esiri MM, Lowe J, Evangelou N.
"Spinal cord gray matter is a predilection site for demyelination in multiple sclerosis."
Neurology 2006 66 (5): A374-A374 Suppl. 2.

Gilmore CP, Bø L, Owens T, Lowe J, Esiri M, Evangelou N.
"Spinal cord grey matter is a predilection site for demyelination in multiple sclerosis."
Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry 77(12): 1389-1389, 2006.

Couturier N, Zappulla J, Lauwers-Cances V, Uro-Coste E, Bø L, Liblau L.
"Real time RF-PCR reveals increased mast cell transcripts in MS lesions."
Clinical Immunology 119: S115, Suppl S, 2006.

Gilmore CP, Geurts JJ, Bø L, Evangelou N, Bot JC, van Schijndel RA, Pouwels PJW, Barkhof F.
"Sensitivity of high resolution MRI for detecting grey matter demyelination in the spinal cord in multiple sclerosis: A postmortem MRI histopathological correlative study."
Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry 77 (1): 130. 2006.

Haugstad R et al
"Quality information and patients expectation in immunmodulating treatment in MS."
RIMS (Rehabilitation in MS), Barcelona, mai 2006

Haugstad, R et al
"Bruker MS rammede alternativ medisin."
Forskerskolen, Haukeland Universitetssykehus. Bergen, februar 2006.

Haugstad, R et al
"Norsk MS-manual for sykepleiere."
Forskerskolen, Haukeland Universitetssykehus. Bergen, februar 2006.

Dahl, Julie.
"Svangerskap og fødsel ved multippel sklerose."
MS bladet nr 2, 2006.

Dahl, Julie.
"Flere fødsler hos MS-kvinner"
Bergens Tidende Mars 2006 (kronikk)

Solveig B. Glad, Harald Nyland, Jan Harald Aarseth
"Benign multiple sclerosis"
Norsk Nevrologisk Forening, Årsmøte, - Nevrodagene - Nov 2006

Åslaug R. Lorentzen , Egil Utsi, Margitta T. Kampman, Elisabeth G. Celius, Kjell-Morten Myhr, Benedicte A. Lie, Svein Ivar Mellgren, Erik Thorsby, Hanne F. Harbo
"Lav forekomst av multippel sklerose hos samer er forbundet med lav frekvens av den MS-assosierte HLA-typen"
Norsk Nevrologisk Forening, Årsmøte, - Nevrodagene - Nov 2006

Skår, AnneBritt.
"Hvor vanlig er det å bruke alternativ behandling når en har MS?"
MS-nøkkelen , nr 1-2006.

J. Dahl, K.M. Myhr, A.K. Daltveit, N.E. Gilhus
"Dahl, Julie. Pregnancy, delivery and birth outcome in births prior to development of multiple sclerosis."
EFNS, Glasgow, September 2006.

A.G. Beiske, H. Naess, J.H. Aarseth, O. Andersen, I. Elovaara, M. Farkkila, H.J. Hansen, S.I. Mellgren, M. Sandberg-Wollheim, P.S. Sorensen, K.M. Myhr
"HEALTH-RELATED QUALITY OF LIFE IN SECONDARY PROGRESSIVE MULTIPLE SCLEROSIS"
EFNS, Glasgow, September 2006.

Kjell-Morten Myhr
"Norsk MS register og Biobank, Storsatsing på MS-forskning"
MS bladet, des. 2006

Kjell-Morten Myhr
"Natural history and prognostic factors influence on treatment strategies for immunomodulatory therapy in MS"
Pfizer Neuroscience, Oslo mars 2006

C. Gilmore, I. Donaldson, L. Bö, T. Owens, J. Lowe, N. Evangelou
"Regional variation in the extent and pattern of grey matter demyelination in multiple sclerosis: a pathological comparison between the cerebral cortex, cerebellar cortex, thalamus and spinal cord"
ECTRIMS, Madrid, oct. 2006/ Multiple Sclerosis, 9 2006; vol. 12: pp. S20.

T. Hooper-van Veen, H. Berkhof, Z. Bochdanovits, J.M. Nielsen, P Heutink, F. Barkhof, C. Verweij, L. Bö, I. Huitinga, C.H. Polman, B.M.J. Uitdehaag
"Cross-linking pathological, radiological and clinical subgroups in multiple sclerosis: building a genetic bridge"
ECTRIMS, Madrid, oct. 2006/ Multiple Sclerosis, 9 2006; vol. 12: pp. S226

N. Grytten; S. B. Glad; J. H. Aarseth; H. Nyland; R. Midgard; K.-M. Myhr
"A 50 year follow up of the incidence and prevalence of multiple sclerosis in Hordaland County, Norway"
Forskerskolen, Haukeland Universitetssykehus. Bergen, februar 2006

F. S. Berven, M. Berle, K. Flikka, K. E. Fladmark, K. M. Myhr, C. Vedeler, T, Rajalahti, O. M. Kvalheim, R. J. Ulvik
"Clinical proteomics, Using mass spectrometry based methods to analyse spinal fluid samples from multiple sclerosis patients for biomarkers."
NORSK BIOKJEMISK SELSKAP kontaktmøte 2006

F. S. Berven, M. Berle, K. Flikka, A. C. Kroksveen, S. Olausson, K. E. Fladmark, K. M. Myhr, C. Vedeler, T, Rajalahti, O. M. Kvalheim, R. J. Ulvik
"A MASS SPECTROMETRY BASED SEARCH FOR BIOMARKERS IN SPINAL FLUID SAMPLES FROM MULTIPLE SCLEROSIS PATIENTS"
23rd LC/MS Montreux Symposium, Nov 8-10 2006

Kroksveen AC, Olausson, S, Berle M, Flikka, K., Arneberg R, Rajalahti T, Kvalheim OM, K. M. Myhr, C. Vedeler, Ulvik RJ, Berven FS.
"INFLUENCE OF PRE-ANALYTICAL FACTORS AND DIFFERENT FRACTIONATION PROCEDURES ON THE CEREBROSPINAL FLUID PROTEOME"

Proteomics and pathology, joint congress of the spanish proteomics society ant the european proteomics association 10-14 feb 2007

Halvor Naess, Ulrike Waje-Andreassen, Lars Thomassen and Kjell-Morten Myhr
"High Incidence of Infarction in the Left Cerebral Hemisphere Among Young Adults"
Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases 2006;15:241-244

## 24 pågående forskningsprosjekter ved funksjonen:

Prosjektnr: Ikke registrert (NSD)
Anne Britt R Skår, Helse Bergen HF
"Alternativ behandling ved multippel sklerose"
Prosjektperiode: 2003 - 2007

Prosjektnr: Ikke registrert (NSD)
Antonie G Beiske, Annen institusjon
"Non-motoriske symptomer ved multippel skleose"
Prosjektperiode: 2002 - 2008

Prosjektnr: 9375 (NSD)
Bjrøn Svendsen, Annen institusjon
"Multippel Sklerose - kartlegging av konsekvenser og evaluering av behandling med visse medisiner. En økonomisk tilnærming"
Prosjektperiode: 2002 - 2008

Prosjektnr: Ikke registrert (NSD)
Bjørn Svendsen, Annen institusjon
"Helseøkonomiske studier ved multippel sklerose"
Prosjektperiode: 2003 - 2008

Prosjektnr: Ikke registrert (NSD)
Geir Risberg, Annen institusjon
"MS epidemiologi i Oppland"
Prosjektperiode: 2002 - 2008

Prosjektnr: 12669 (NSD)
Jan Harald Aarseth, Helse Bergen HF
"Er risiko for multippel sklerose forbundet med fødselsmåned?"
Prosjektperiode: 2005 - 2007

Prosjektnr: 10373-911170 (NSD / Helse Vest)
Julie Dahl, Helse Bergen HF
"Multippel sklerose og svangerskap"
Prosjektperiode: 2003 - 2007
Forskerutdanning - dr.grad, Julie Dahl
Epidemiologisk forskning, Neurology

Prosjektnr: Ikke registrert (NSD)
Kjell-Morten Myhr, Helse Bergen HF
"Prekliniske manifestasjoner ved multippel sklerose"
Prosjektperiode: 2006 - 2009

Prosjektnr: 15574-911292 (NSD / Helse Vest)
Kjell-Morten Myhr, Helse Bergen HF
"Sykdomsspesifikke markører ved multippel sklerose for tidlig diagnostikk og evaluering av prognose og behandlingsrespons"
Prosjektperiode: 2006 - 2012
Korttidsprosjekt, Rune J. Ulvik
Klinisk forskning, Neurology

Prosjektnr: 15573 (NSD)
Kjell-Morten Myhr, Helse Bergen HF
"Intracellulær signaloverføring i leukocytter og nøytraliserende antistoffer mot immunmodulerende behandling ved multippel sklerose"
Prosjektperiode: 2006 - 2010

Prosjektnr: 12981-911144 (NSD / Helse Vest)
Kjell-Morten Myhr, Helse Bergen HF
"Norsk multippel sklerose register og biobank"
Prosjektperiode: 2006 - 2014
Strategiske midler - belønning NFR, Christian Vedeler
Translasjonsforskning, Neurology

Prosjektnr: 10842 (NSD)
Kjell-Morten Myhr, Helse Bergen HF
"Omega-3 fettsyrebehandling ved multippel sklerose"
Prosjektperiode: 2004 - Etter 2020

Prosjektnr: Ikke registrert (NSD)
Kjell-Morten Myhr, Helse Bergen HF
"Nøytraliserende antistoffer ved natalizumab behandling ved MS"
Prosjektperiode: 2006 - 2010

Prosjektnr: Ikke registrert (NSD)
Kjell-Morten Myhr, Helse Bergen HF
"Nøytraliserende antistoffer ved interferon-beta behandling ved MS"
Prosjektperiode: 2005 - 2010

Prosjektnr: Ikke registrert (NSD)
Lars Bø, Helse Bergen HF
"Immunhistokjemisk og genekspresjonsstudier av MS lesjoner i CNS"
Prosjektperiode: 2001 - 2009

Prosjektnr: Ikke registrert (NSD)
Lars Bø, Helse Bergen HF
"Lipider og fettsyrers rolle ved multippel sklerose (MS)"
Prosjektperiode: 2006 - 2010

Prosjektnr: Ikke registrert (NSD)
Myhr, Kjell-Morten, Helse Bergen HF
"Glatirameracetat behandling sammenlignet med placebo ved første symptom som kan indikere senere utvikling av attakkvis multippel sklerose"
Prosjektperiode: 2004 - 2009

Prosjektnr: Ikke registrert (NSD)
Myhr, Kjell-Morten, Helse Bergen HF
"Interferon-beta behandling sammenlignet med placebo ved første symptom som kan indikere senere utvikling av attakkvis multippel sklerose"
Prosjektperiode: 2002 - 2008

Prosjektnr: Ikke registrert (NSD)
Nanna Figved, Helse Stavanger HF
"Nevropsykiatriske symptomer ved MS"
Prosjektperiode: 2002 - 2008

Prosjektnr: Ikke registrert (NSD)
Ole Petter Dahl, Annen institusjon
"Epidemiologisk og klinisk kartlegging av MS i Nord Trøndelag"
Prosjektperiode: 2003 - 2009

Prosjektnr: Ikke registrert (NSD)
Randi Haugstad, Helse Bergen HF
"Compliance ved immunmodulerende behandling ved MS"
Prosjektperiode: 2003 - 2007

Prosjektnr: Ikke registrert (NSD)
Solveig B. Glad, Helse Bergen HF
"Sykdomsforløp og prognose ved multippel sklerose"
Prosjektperiode: 2006 - 2009

Prosjektnr: 14122 (NSD)
Tori Smedal, Helse Bergen HF
"Klimaets innvirkning på effekt av fysioterapi ved multippel sklerose (MS)"
Prosjektperiode: 2006 - 2009

Prosjektnr: Ikke registrert (NSD)
Øivind Torkildsen, Helse Bergen HF
"Demyelination models in multiple sclerosis"
Prosjektperiode: 2006 - 2010

## Faglige retningslinjer

Utredning og behandling av multippel sklerose., 2000
Bruk av MR i diagnostikk av multippel sklerose, 2003
Nye diagnostiske kriterier ved multippel sklerose, 2003
Guidelines on use of anti-IFN-beta antibody measurements in multiple sclerosis: report of an EFNS Task Force on IFN-beta antibodies in multiple sclerosis., 2005
EFNS guideline on treatment of multiple sclerosis relapses: report of an EFNS task force on treatment of multiple sclerosis relapses., 2005
Nasjonale retningslinjer og analysetilbud for nøytraliserende antistoffer mot interferon-beta, 2006

## Kvalitetsregistre

Nasjonalt multippel sklerose behandlingsregister, etablert i 2001

## Biobanker

ID: 1227 (FHI Biobankregisteret)
"SYKDOMSFORLØP OG PROGNOSE VED MULTIPPEL SKLEROSE"
Ansvarlig institusjon: Helse Bergen HF
Ansvarshavende: Solveig B Glas
Etablert i 2006

ID: 899 (FHI Biobankregisteret)
"Intracellulær signaloverføring i leukocytter og nøytraliserende antistoffer mot immunmodulerende behandling ved multippel sklerose"
Ansvarlig institusjon: Helse Bergen HF
Ansvarshavende: Kjell-Morten Myhr
Etablert i 2006

ID: 620 (FHI Biobankregisteret)
"Omega-3 Fatty Acid treatment in Multiple Sclerosis (OFAMS)"
Ansvarlig institusjon: Helse Bergen HF
Ansvarshavende: Kjell-Morten Myhr
Etablert i 2004

ID: 628 (FHI Biobankregisteret)
"BENEFIT forskningsbiobank klinisk legemiddelutprøving."
Ansvarlig institusjon: Helse Bergen HF
Ansvarshavende: Kjell-Morten Myhr
Etablert i 2003

ID: 898 (FHI Biobankregisteret)
"Sykdomsspesifikke markører ved multippel sklerose for tidlig diagnostikk og evaluering av prognose og behandling."
Ansvarlig institusjon: Helse Bergen HF
Ansvarshavende: Kjell-Morten Myhr
Etablert i 2006

ID: 1032 (FHI Biobankregisteret)
"Schering Protokoll 306440 - Multiple sclerosis"
Ansvarlig institusjon: Helse Bergen HF
Ansvarshavende: Lars Bø
Etablert i 2005

ID: 1391 (FHI Biobankregisteret)
"Norsk multippel sklerose register og biobank"
Ansvarlig institusjon: Helse Bergen HF
Ansvarshavende: Kjell-Morten Myhr
Etablert i 2006

## Referansegruppe

Overlege Harald Hovdal (harald.hovdal@stolav.no), Helse Midt-Norge
Elise Tandberg (eta@SIR.NO), Helse Vest
Elisabeth G. Celius (ElisabethGulowsen.Celius@ulleval.no), Helse Øst
Christian Lund (Christian.Lund@rikshospitalet.no), Helse Sør

Årsrapporten skal forelegges referansegruppen.

Nasjonalt kompetansesenter NK-HB5:

# Nasjonalt kompetansesenter for nefropatologi

Ansvarlig: **Bjarne Iversen** (Bjarne.Iversen@med.uib.no), Helse Bergen

---

**Det Norske Nyrebiopsiregister/Nasjonalt kompetansesenter for nefropatologi er hovedsakelig en databank for alle nyrebiopsier i Norge der kliniske og morfologiske data er samlet. Dette gir grunnlag for forskning og for kobling med andre registre. Fra 2005 er Det Norske Nyrebiopsiregisteret blitt godkjent som biobank og vil fra 2006 starte studier av genetiske markører i nyrebiopsier fra pasienter med nyresykdommer. Senteret har kvalitetssikret norsk diagnostikk på nyresykdommer. Det Norske nyrebiosiregisteret /kompetansesenter i nefropatologi er også et senter for nyresykdommer, ikke bare morfologisk, men også klinisk. Således gir senteret rådgiving og veiledning andre sykehus. En rekke pasienter blir også henvist med tenke på "second opinion" vurdering. Rapporter fra registeret samt skjema ene som brukes er lagt inn under websiden til Norsk Nyremedisinske forening (WWW.nephro.no)**

**WWW.nephro.no**

## Beskrivelse av aktivitet 2006 i forhold til helseforetakenes fire hovedoppgaver

**Pasientbehandling:**
Registeret driver ikke behandling, men klinikere som arbeider ved registeret blir ofte brukt som rådgivere og en del pasienter ber om "second opinion".

- ICD-10-koder: N00-N19, M30-M36

**Utdanning av helsepersonell:**
I 2005 har vi hatt 2 kurs, et for indremedisinere (120 deltagere) og nefrologer (25 deltagere) der register virksomheten har vært belyst og data fra registeret er blitt brukt i undervisningen.

**Forskning:**
Registeret har benyttet mulighet til å studere prognosen visse typer nyresykdom som membranøs nefropati, minimal change og focal og segmental sclerose. Her vil man se effekt av nye behandlingsmuligheter.

Videre har vi ved registeret benyttet mulighet til å finne sammenheng mellom kreft og visse typer nyresykdom som biopsiverifisert mesangioproliferativ glomerulonefritt (MSG) og benign nefrosklerose (BN).

Samarbeidet med fødselsregisteret i Bergen fører nå til en rekke studier med henblikk på svangerskapsforhold og senere nyresykdom hos mor og barn
Ved Universitetssykehuset i Tromsø studerer man ekstrahepatiske manifestasjoner ved hepatitt C-infeksjon

**Undervisning av pasienter og pårørende:**
Vi har hatt opplæring av stipendiater i molykulære teknikker som real time PCR og immunoblotting.

## Nøkkeltall 2006

- 4 årsverk
- Behandlede pasienter:

- 130 fra Helse Sør
- 139 fra Helse Vest
- 108 fra Helse Øst
- 66 fra Helse Midt-Norge
- 31 fra Helse Nord

**Kommentarer til nøkkeltall:**
Biopsifrekvensen er høyest og på samme nivå i forhold til folketallet i Midt-Norge, Vest Norge og Sør-Norge. Nord-Norge og Øst-Norge har lavere tall noe som kan skylles underrapportering. Dette er tatt opp i samlet fora og vil ble forbedret.

## Endringer i aktivitet i forhold til tidligere år

Det er liten forandring i antall biopsier og undersøkelser fra 2004. Forskningsaktiviteten har tatt seg opp i vesentlig grad og 4 grupper arbeider intensivt med forskningsaktivitet. Tre arbeider er allerede innsendt for publisering i 2007. Samarbeidet med Fødselsregisteret er meget godt og vi håper på å få til nærmere samarbeid med Hofteleggsregisteret da pasienter med nyresykdom har mer beinsykdom enn normalbefolkningen. Behovet for teknisk hjelp på laboratoriet er stort og forsinker ferdigstilling av årsrapporter samt utvikling av molekylærbiologiske metoder.

## Forskningsproduksjon

**1 vitenskapelige artikler publisert i 2006:**

Vikse BE, Irgens LM, Bostad L, Iversen BM
"Adverse perinatal outcome and later kidney biopsy in the mother."
J Am Soc Nephrol. 2006;17(3):837-45
PMID: 16421228

**1 forskningspublikasjoner i 2006:**

Bostad, L og Iversen B.M
"Årrrapport 2005 for Det Norske Nyrebiopsiregisteret."
Distribuert til alle norske sykehus

**4 pågående forskningsprosjekter ved funksjonen:**

Prosjektnr: 15739 (NSD)
Iversen B.M., Helse Bergen HF
"Standarisert mortalitetsrate og cancerinsidens hos pasienter med biopsiverifisert mesangioproliferativ glomerulonefritt (MSG) og benign nefrosklerose (BN)"
Prosjektperiode: 2006 - 2008

Prosjektnr: 14297-911291 (NSD / Helse Vest)
Iversen Bjarne M., Helse Bergen HF
"Svangerskapsforhold og senere nyresykdom hos mor og barn"
Prosjektperiode: 2005 - 2006
Korttidsprosjekt, Bjørn Egil Vikse
Epidemiologisk forskning, Urology & Nephrology

Prosjektnr: 10872 (NSD)
Iversen, B.M., Helse Bergen HF
""Prognose ved membranøs nefropati, minimal change og focal og segmental sclerose""
Prosjektperiode: 2005 - 2007

Prosjektnr: 14559 (NSD)
Maghild Gangsøy Kristiansen, Annen institusjon
"Ekstrahepatiske manifestasjoner ved hepatitt C-infeksjon"
Prosjektperiode: 2005 - 2008

## Faglige retningslinjer

Statutter for det norske nyrebiopsiregisteret (NNR), Før 1995

## Kvalitetsregistre

Det Norske Nyrebiopsiregisteret, etablert i Før 1990

## Biobanker

ID: 286 (FHI Biobankregisteret)
"Det Norske Nyrebiopsiregisteret"
Ansvarlig institusjon: Helse Bergen HF
Ansvarshavende: Iversen, Bjarne M.
Etablert i 2005

## Referansegruppe

Iversen BM (Bjarne.Iversen@med.uib.no), Helse Vest
Bostad, L (Leif.Bostad@uib.no), Helse Vest
Hartmann A (Anders.Hartmann@rikshospitalet.no), Helse Øst
Aarseth, Harald, Helse Midt-Norge

Årsrapporten er godkjent av referansegruppen.

Nasjonalt kompetansesenter NK-HB13:

# Nasjonalt kompetansesenter for søvnsykdommer

Ansvarlig: **Bjørn Bjorvatn** (bnbj@helse-bergen.no), Helse Bergen

---

**Nasjonalt Kompetansesenter for Søvnsykdommer (SOVno) ble etablert i september 2004. Viktige oppgaver: Forskning og fagutvikling. Dette innebærer både å drive forskning i egen regi, samt bidra til forskning og fagutvikling i andre fagmiljøer for å bygge opp nasjonal kompetanse. Kompetansesenteret følger med i internasjonal fagutvikling, samt bidrar til etablering og kvalitetssikring av nasjonale faglige retningslinjer.**
**Det gis undervisning i grunn-, videre- og etterutdanninger.**
**Det gis veiledning og rådgivning på nasjonalt nivå, dvs. sikre spredning av kompetanse til landet for øvrig.**
**Det drives ikke pasientbehandling ved SOVno. Slik behandling foregår ved allerede etablerte kliniske avdelinger/sentre/fastleger. Flere av medlemmene arbeider klinisk ved slike avdelinger/sentre, og behandler pasienter med alle typer søvnsykdommer. Flere hundre pasienter får utredning/behandling årlig. SOVno vil kunne være behjelpelig til å rettlede pasienter i valg av behandlingssted.**

**http://www.sovno.no**

## Beskrivelse av aktivitet 2006 i forhold til helseforetakenes fire hovedoppgaver

**Pasientbehandling:**
Kompetansesenteret driver ikke med pasientbehandling, jfr retningslinjene fra Departementet. Pasientbehandling skjer ved ulike kliniske avdelinger, og andre samarbeidspartnere. Flere av medlemmene arbeider klinisk ved slike avdelinger/sentre, og behandler pasienter med alle typer søvnsykdommer. Flere hundre pasienter før utredning og behandling årlig.

**Utdanning av helsepersonell:**
Det undervises i grunn-, videre- og etterutdanning. Flere av SOVno sine medlemmer arbeider ved Universitetet. Rundt 300 timer undervisning er gjennomført i 2006, hvor mye av undervisningen er søvnrelatert. Det er også holdt foredrag internasjonalt for kolleger etc. SOVno har gitt en rekke råd i forbindelse med henvendelser fra leger og annet helsepersonell til kompetansesenteret. Det er blitt avholdt todagers søvnkurs for sykehusleger (oktober) og todagers søvnkurs for allmennleger (november) i 2006. I alt deltok rundt 80 personer på disse kursene.

**Forskning:**
Veiledning skjer på doktorgrads- og hovedfagsnivå. 14 doktorgradskandidater er under veiledning av SOVno sine medlemmer. 2 doktorander disputerte i 2006. 2 forskerlinjestudenter veiledes innen søvn. Flere mastergradsstudenter er under veiledning. 2 medisinstudenter leverte særoppgave innen søvn i 2006. I alt 18 medisinerstudenter er under veiledning av SOVno medlemmer. SOVno arrangerer månedlige forskningsmøter. Vedrørende publikasjoner: se senere punkt.

**Undervisning av pasienter og pårørende:**
Formidling skjer gjennom foredragsvirksomhet, avisintervjuer, TV etc. Flere enn 80 intervjuer i media ble gitt av SOVno medlemmer i 2006. Formidling til publikum skjer også gjennom søvnsidene til SOVno (www.sovno.no) og www.lommelegen.no/sovn. I tillegg har SOVno sine medlemmer besvart en rekke henvendelser fra pasienter og pårørende over telefon og e-post.

## Nøkkeltall 2006

- 0,7 årsverk

## Endringer i aktivitet i forhold til tidligere år

Det er stor aktivitet, både forskningsmessig og på formidlingssiden. Vi har årlige møter med referansegruppen. Vi har brukt mye tid til å oppdatere og vedlikeholde hjemmesidene (www.sovno.no). Nytt av året er "Nyheter", hvor vi jevnlig presenterer nye artikler publisert av medlemmene til SOVno. I tillegg inneholder hjemmesidene en rekke informasjonssider for pasienter og helsepersonell. 10 personer er tilknyttet SOVno, men kun to personer får lønn direkte fra kompetansesenteret (0,7 stilling). Det er behov for økte økonomiske rammer for å opprettholde og videreutvikle senteret.

## Forskningsproduksjon

**16 vitenskapelige artikler publisert i 2006:**

Høie B, Mykletun A, Waaler PE, Skeidsvoll H, Sommerfelt K
"Executive functions and seizure-related factors in children with epilepsy in Western Norway."
Dev Med Child Neurol. 2006;48(6):519-25
PMID: 16700947

Pallesen S, Molde H, Arnestad HM, Skutle A, Menzoni R, Holsten F
"[Pharmacological treatment of pathological gambling]"
Tidsskr Nor Laegeforen. 2006;126(10):1322-4
PMID: 16691267

Bjorvatn B, Stangenes K, Oyane N, Forberg K, Lowden A, Holsten F, Akerstedt T
"Subjective and objective measures of adaptation and readaptation to night work on an oil rig in the North Sea."
Sleep. 2006;29(6):821-9
PMID: 16796221

Sivertsen B, Omvik S, Pallesen S, Bjorvatn B, Havik OE, Kvale G, Nielsen GH, Nordhus IH
"Cognitive behavioral therapy vs zopiclone for treatment of chronic primary insomnia in older adults: a randomized controlled trial."
JAMA. 2006;295(24):2851-8
PMID: 16804151

Høie B, Sommerfelt K, Waaler PE, Alsaker FD, Skeidsvoll H, Mykletun A
"Psychosocial problems and seizure-related factors in children with epilepsy."
Dev Med Child Neurol. 2006;48(3):213-9
PMID: 16483398

Lecca D, Cacciapaglia F, Valentini V, Gronli J, Spiga S, Di Chiara G
"Preferential increase of extracellular dopamine in the rat nucleus accumbens shell as compared to that in the core during acquisition and maintenance of intravenous nicotine self-administration."
Psychopharmacology (Berl). 2006;184(3-4):435-46
PMID: 16397746

Baerheim A, Hunskår S, Bjorvatn B
"[Earth rays--a concept with no scientific basis]"
Tidsskr Nor Laegeforen. 2006;126(24):3264-6
PMID: 17170773

Skjerve A, Nordhus IH, Engedal K, Pallesen S, Brækhus A, Nygaard HA
"Seven minute screen performance in a normal elderly sample."
Int J Geriatr Psychiatry. 2006
PMID: 17152118

Sivertsen B, Overland S, Neckelmann D, Glozier N, Krokstad S, Pallesen S, Nordhus IH, Bjorvatn B, Mykletun A
"The long-term effect of insomnia on work disability: the HUNT-2 historical cohort study."
Am J Epidemiol. 2006;163(11):1018-24
PMID: 16611665

Fetveit A, Bjorvatn B
"Sleep duration during the 24-hour day is associated with the severity of dementia in nursing home patients."
Int J Geriatr Psychiatry. 2006;21(10):945-50
PMID: 16927407

Omvik S, Pallesen S, Bjorvatn B, Thayer J, Hilde Nordhus I
"Night-time thoughts in high and low worriers: Reaction to caffeine-induced sleeplessness."
Behav Res Ther. 2006
PMID: 16949554

Pallesen S, Jøsendal O, Johnsen BH, Larsen S, Molde H
"Anabolic steroid use in high school students."
Subst Use Misuse. 2006;41(13):1705-17
PMID: 17118811

Sivertsen B, Omvik S, Havik OE, Pallesen S, Bjorvatn B, Nielsen GH, Straume S, Nordhus IH
"A comparison of actigraphy and polysomnography in older adults treated for chronic primary insomnia."
Sleep. 2006;29(10):1353-8
PMID: 17068990

Pallesen S, Nordhus IH, Carlstedt B, Thayer JF, Johnsen TB
"A Norwegian adaptation of the Penn State Worry Questionnaire: factor structure, reliability, validity and norms."
Scand J Psychol. 2006;47(4):281-91
PMID: 16869861

Ho-Yen SD, Bondevik GT, Eberhard-Gran M, Bjorvatn B
"The prevalence of depressive symptoms in the postnatal period in Lalitpur district, Nepal."
Acta Obstet Gynecol Scand. 2006;85(10):1186-92
PMID: 17068677

Fiske E, Grønli J, Bjorvatn B, Ursin R, Portas CM
"The effect of GABA(A) antagonist bicuculline on dorsal raphe nucleus and frontal cortex extracellular serotonin: a window on SWS and REM sleep modulation."
Pharmacol Biochem Behav. 2006;83(2):314-21
PMID: 16554087

**35 forskningspublikasjoner i 2006:**

Grønli J, Bjorvatn B
"Nasjonalt Kompetansesenter for Søvnsykdommer."
Medisinsk Informasjon, nr. 1, 28-29.

Ursin R, Holsten F, Bjorvatn B.
"Sleep in 40-45-year-olds in Hordaland county, Norway"
Nor J Epidemiol, 16: 81-88.

Ulfberg J, Bjorvatn B
"Occurrence of restless legs syndrome."
In Ondo WG, Ed. Restless legs syndrome. Informa Healthcare, New York, p. 159-169.

Sivertsen B, Omvik S, Pallesen S, Bjorvatn B, Havik OE, Kvale G, Nielsen GH, Nordhus IH.
"Cognitive-behavioral and Hypnotic Treatment of Chronic Primary Insomnia Among the Elderly. A Randomized Controlled Trial."
Sleep, 2006, 29 (abstract suppl), A253-254.

Bjorvatn B, van den Hoven AM, Øyane N, Fetveit A, Pallesen S.
"The subjective symptomatology in patients with different sleep disorders."
Sleep, 2006, 29 (abstract suppl), A329.

Øyane N, Holsten F, Ursin R, Pallesen S, Bjorvatn B.
"Seasonality, anxiety and depression."
Sleep, 2006, 29 (abstract suppl), A376.

Sivertsen B, Øverland S, Neckelmann D, Glozier N, Krokstad S, Pallesen S, Nordhus IH, Bjorvatn B, Mykletun A.
"Insomnia as risk-factor for permanent work disability."
Sleep, 2006, 29 (abstract suppl), A231.

Forberg F, Bjorvatn B.
"The effects of workers age on self-reported adaptation to shift work and other sleep problems at an oil rig in the North Sea."
Sleep, 2006, 29 (abstract suppl), A108-109.

Bjorvatn B, Stangenes K, Øyane N, Forberg K, Lowden A, Åkerstedt T, Holsten F.
"Effects of bright light and melatonin on adaptation to night work. A randomized placebo-controlled field study at an oil rig in the North Sea."
Sleep, 2006, 29 (abstract suppl), A62.

Ursin R, Bjorvatn B, Ursin H.
"Muscle pain and sleep – a population study."
ICBM 2006.

Bjorvatn B, van den Hoven AM, Øyane N, Fetveit A, Pallesen S.
"Subjective symptomatology in patients with different sleep disorders."
J Sleep Research, 2006, 15 (suppl 1), 117.

Waage S, Dale S, Erikstein R, Bjorvatn B.
"Do age and shift work experience matter for sleep and health among nurses in a hospital setting?"
J Sleep Research, 2006, 15 (suppl 1), 116.

Fetveit A, Bjorvatn B.
"Prolonged periods of sleep in nursing home patients are related to the severity of dementia."
J Sleep Research, 2006, 15 (suppl 1), 218.

Ursin R, Bjorvatn B, Ursin H.
"Muscle pain and sleep. A population study."
J Sleep Research, 2006, 15 (suppl 1), 116.

Forberg K, Bjorvatn B, Waage S.
"Subjective and objective sleep during an extended shift work schedule."
J Sleep Research, 2006, 15 (suppl 1), 97.

Sagen IM, Øyane N, Waage S, Fetveit A, Pallesen S, Ursin R, Bjorvatn B.
"Effects of sleep length and body mass index on metabolic measures."
J Sleep Research, 2006, 15 (suppl 1), 236.

Sørensen E, Bjorvatn B, Ursin B.
"The nocturnal interplay between postpartum mothers and infants."
J Sleep Research, 2006, 15 (suppl 1), 87.

Sivertsen B, Omvik S, Pallesen S, Bjorvatn B, Havik OE, Kvale G, Nielsen GH, Nordhus IH.
"Cognitive-behavioral therapy is more effective than hypnotic treatment. A randomized controlled trial of elderly chronic primary insomniacs."
J Sleep Research, 2006, 15 (suppl 1), 158.

Ho-Yen SD, Bondevik GT, Eberhard-Gran M, Bjorvatn B.
"Depression in the postnatal period in Nepal."
12th European Conference of the European Society of General Practice/Family Medicine. Occhio Clinico, 2006, 6 (Suppl), p70.

Ho-Yen SD, Bondevik GT, Eberhard-Gran M, Bjorvatn B.
"Depressive symptoms in the postnatal period in Lalitpur district, Nepal: Prevalence and risk factors."
"People on the move", 3rd Annual International Mental Health Conference at the IoP, Kings College/WHO, London 2006.

Kinn AM, Grønli J, Portas CM
"Effect of social defeat on sleep and open field behaviour in rats"
Scandinavian Society for Laboratory Animal Science, April 6. -10. 2006

Grønli J, Kinn AM, Ursin R and Portas C
"Social defeat induce modest changes in sleep and open field behaviour in rats"
Associated Professional Sleep Societies 20th annual meeting, Salt Lake City, USA, Sleep, Suppl, Vol 29, p A17, 2006

Grønli J., Kinn A.M., Fiske E., Ursin R., Murison R. and Portas C.M
"Modest changes in Sleep and Open Field Behaviour in Rats exposed to Social Defeat"
18th Congress of the European Sleep Research Society, Innsbruck, Austria

Nordhus, I. H., Skjerve, A., & Sinding Aasen, H.
"Demens, samtykkekompetanse og rett til selvbestemmelse: Utfordringer ved behandling og forskning."
Nordisk Tidsskrift for Menneskerettigheter, 24, 362-371.

Lunde, L. H., & Nordhus, I. H.
"Kognitiv atferdsterapi i gruppe ved kroniske smertetilstander: Erfaringer fra en smerteklinikk."

Tidsskrift for Norsk Psykologforening, 43, 1169-72.

Nordhus, I. H.
"Assessing and treating anxiety in older adults – what can psychology offer?"
Annual European Conference of the International Psychogeriatric Association, Lisbon, 03.05. – 06.05.

Hynninen, M., Pallesen, S., Bakke, P., & Nordhus, I. H.
"Sleep quality, anxiety and depression in patients suffering from chronic obstructive pulmonary disease."
18th Nordic Congress of Gerontology, Jyväskylä, 28.05.06 - 31.05.06.

Lunde, L. H., Nordhus, I. H., & Pallesen, S.
"Chronic pain in the elderly. A clinical randomized study."
18th Nordic Congress of Gerontology, Jyväskylä, 28.05.06 - 31.05.06.

Lunde, L. H., Nordhus, I. H., & Pallesen, S.
"Den eldre kroniske smertepasienten – data fra en norsk smerteklinikk."
18th Nordic Congress of Gerontology, Jyväskylä, 28.05.06 - 31.05.06.

Omvik, S., Sivertsen, B., Pallesen, S., & Nordhus, I. H.
"Objective and subjective measures of daytime functioning in late-life insomnia."
Sleep, 29(Suppl.), A266.

Pallesen, S., Omvik, S., Sivertsen, B., & Nordhus, I. H
"Chronic insomnia in older adults: What is most effective – cognitive behaviour therapy (CBT) or pharmacology?"
18th Nordic Congress of Gerontology, Jyväskylä, 28.05.06 - 31.05.06.

Burke, R. J., Matthiesen, S. B., & Pallesen, S.
"Workaholism, organizational life and well-being of Norwegian nursing staff."
Career Development International, 11, 463-477.

Burke, R. J., Matthiesen, S. B., & Pallesen, S.
"Workaholism in organizations: Personality and work environment correlates."
Personality and Individual Differences, 40, 1223-1233.

Diseth, A., Pallesen, S., Hovland, A., & Larsen, S.
"Course experience and approaches to learning as predictors of academic achievement."
Education + Training, 48, 156-169.

Larsen, S., Johnsen, B. H., & Pallesen, S.
"Er opptaket til profesjonsstudiet i psykologi er reliabelt?"
Tidsskrift for Norsk Psykologforening, 43, 221-225.

## 2 doktorgrader er avlagt i 2006:

Grønli J
"Chronic mild stress – an animal modell of depression. From behavior to molecules"
November 2006
Hovedveileder: Reidun Ursin

Sivertsen B
"Insomnia in older adults. Consequences, assessment and treatment"
November 2006
Hovedveileder: Inger Hilde Nordhus

## 15 pågående forskningsprosjekter ved funksjonen:

Prosjektnr: 9002 (NSD)
Bjorvatn B, Universitetet i Bergen
"Effekt av melatonin og lysbehandling ved søvnproblemer i forbindelse med skiftarbeid"
Prosjektperiode: 2002 - 2007

Prosjektnr: 8957 (NSD)
Bjorvatn b, Universitetet i Bergen
"Kartlegging av søvn hos medisinerstudenter"
Prosjektperiode: 2001 - 2011

Prosjektnr: 8747 (NSD)
Bjorvatn B, Universitetet i Bergen

"Lysbehandling ved forstyrrelser i søvn- våkenhetsrytme hos sykehjemsbeboere"
Prosjektperiode: 2000 - 2007

Prosjektnr: 12435 (NSD)
Bjorvatn B, Universitetet i Bergen
"Søvn- og døgnrytmeproblemer ved nattarbeid hos sykepleiere"
Prosjektperiode: 2005 - 2008

Prosjektnr: 14036 (NSD)
Bjorvatn B, Waage S, Universitetet i Bergen
"Arbeidstidsordninger i Nordsjøen - om skiftarbeid, søvn og helseplager i offshoreindustrien"
Prosjektperiode: 2006 - 2009

Prosjektnr: 11288 (NSD)
Holsten F, Nome S, Helse Bergen HF
"The Burden of Mental Illness"
Prosjektperiode: 2004 - 2009

Prosjektnr: 13008-911176 (NSD / Helse Vest)
Ho-Yen S, Helse Stavanger HF
"Depression and sleep patterns among postnatal mothers i Rogaland, Norway"
Prosjektperiode: 2005 - 2008
Forskerutdanning - dr.grad, Signe Dørheim Ho-Yen
Epidemiologisk forskning, Psychiatry & Clinical Psychology

Prosjektnr: Ikke registrert (NSD)
Nordhus IH, Universitetet i Bergen
"Korte kognitive tester for utredning av mild demens hos eldre - en multisenterundersøkelse"
Prosjektperiode: 2001 - 2007

Prosjektnr: 10499 (NSD)
Nordhus IH, Universitetet i Bergen
"Multikomponent ved søvnløshet hos eldre"
Prosjektperiode: 2004 - 2008

Prosjektnr: 12991 (NSD)
Nordhus IH, Helse Bergen HF
"Multikomponentterapi (MKT) for pasienter med kronisk obstruktiv lungesykdom (KOLS): En randomisert klinisk undersøkelse i en poliklinisk lungeavdeling"
Prosjektperiode: 2005 - 2008

Prosjektnr: 14252 (NSD)
Pallesen S, Universitetet i Bergen
"Psykomotorisk fysioterapi - Effekt på angst, depresjon, tretthet, søvn, subjektive helseplager og livskvalitet"
Prosjektperiode: 2006 - 2008

Prosjektnr: 12139 (NSD)
Pallesen S, Molde H, Universitetet i Bergen
"Prosjekt spilleavhengighet"
Prosjektperiode: 2005 - 2008

Prosjektnr: 10848 (NSD)
Pallesen S, Molde H, Universitetet i Bergen
"Prevalens- og korrelater til pengespill- og søvnvaner blant norske ungdommer i den videregående skolen i Hordaland"
Prosjektperiode: 2004 - 2008

Prosjektnr: 8828 (NSD)
Sørensen E, Universitetet i Bergen
"Mor og barns søvn etter fødselen"
Prosjektperiode: 2001 - 2008

Prosjektnr: 9058 (NSD)
Sørensen E, Universitetet i Bergen
"Søvnvaner og døgnrytme hos ungdom"
Prosjektperiode: 2002 - 2008

## Faglige retningslinjer

Utredning og behandling av søvnrelaterte sykdommer, 2001

## Referansegruppe

Trond Sand (trond.sand@medisin.ntnu.no), Helse Midt-Norge
Gunnar Lundemo (lung@sir.no), Helse Vest
Per Monstad (per.monstad@sshf.no), Helse Sør
Harriet Akre (harriet.akre@omniahelse.no), Helse Øst
Solveig Ervik (solveig.n.ervik@nasjkomp.no), Annen tilhørighet
Margaret Sandøy Ramberg (stramber@online.no), Annen tilhørighet
Trond Bratlid, Helse Nord

Årsrapporten er godkjent av referansegruppen.

Nasjonalt kompetansesenter NK-HB11:

# Nasjonalt kompetansesenter i funksjonell magnetisk resonans avbildning (fMRI), (sammen med St. Olavs Hospital)

Ansvarlig: **Kenneth Hugdahl** (hugdahl@psych.uib.no), Helse Bergen

---

**Bygge opp et integrert forskningsmiljø som sammen har den nødvendige kompetanse og den nødvendige størrelse for å hevde seg i internasjonal forskning innen fMRI Drive veiledning og opplæring i fMRI metoder for diagnostikk og utredning av pasienter. Drive undervisning om fMRI i grunnutdanning og videre- og etterutdanning (radiologer, radiografer, annet helsepersonell, fysikere, ingeniører). Utvikle protokoller for fMRI tilpasset ulike hjernesykdommer og kliniske indikasjoner og tilpasset utstyr og faglig kompetanse Følge med i internasjonal forskning innen fMRI og vurdere hvilke nye indikasjoner og anvendelser som med fordel kan taes i bruk i Norge, og hvilke fremtidige investeringer i nytt ønskelig klinisk utstyr. Være en rådgivende instans for Sosial og helsedepartementet innen fMRI. Drive forskning og utvikling innen fMRI og MR perfusjons- og diffusjonsavbildning. Initiere forskningssamarbeid innen fMRI med norske sykehus og forskningsmiljøer**

**http://fmri.uib.no**

## Beskrivelse av aktivitet 2006 i forhold til helseforetakenes fire hovedoppgaver

**Pasientbehandling:**
Kompetansesenteret i fMRI driver ikke med pasientbehandling, ut fra Helsedirektoratets krav til nasjonale kompetansesentra. Som ledd i forskningen blir imidlertid pasienter utredet, dels innenfor forskningsprosjekter og dels etter henvisning.

- ICD-10-koder: F20 (schizofreni), F32-33 (depresjon), F81.0 (dysleksi), C71.1, 71.2, C71.3 (hjernesvulst), Q28.2 (arteriovenøs misdannelse), F95.2 (Tourette syndrom), F84.5 (Asperger syndrom), Q07.8 (Marcus Gunn Jaw Winking syndrom)

**Utdanning av helsepersonell:**
Kompetansesenteret har avholdt to internasjonale kurs i Bergen i perioden april - september, med deltakere fra Europa og USA. Kursdeltakelse rundt 50 deltakere/kurs. Det første kurs hadde fokus på bruk av voxel-based morphometry (VBM) i hjerneforskning, med forelesere fra Tyskland og USA. Det andre kurset var fokusert på såkalt multimodal imaging og bruk av ICA statistisk metode ved samregistrering av EEG og fMRI data. I Trondheim er det avholdt nasjonalt kurs i MR fysikk for ikke-fysikere beregnet på forskere og helsepersonell som skal jobbe med avanserte MR metoder. Kurset ble avholdt over to dager 20-21 september 2006 med 29 deltakere. Det er avholdt to foredrag for helsepersonell innenfor henholdsvis "MR spektroskopi" og "Bruk av fMRI i rehabilitering" i Bergen, og 5 tim undervisning for radiografer og leger om "Kartlegging med fMRI" i Trondheim.

**Forskning:**
Kompetansesenteret har under 2006 fortsatt satsingen i Bergen på psykiske lidelser, og barn med språkrelaterte vansker, og i Trondheim på prosjekter for å få ny kunnskap om sykdom for å evaluere klinisk nytte for pas med hodeskade, nevrodegenerative lidelser, smertetilstander, og for tidligere prematurt fødte. Senteret samarbeider med SFF Neurobiology of Memory ved NTNU. En ny studie i Bergen på hørselshallusinasjoner ved schizofreni, målt med fMRI, DTI og MR spektroskopi ble startet opp. Nye protokoller for fMRI basert på presentasjon av språkstimuli, med oral respons er satt opp i

2006. Også protokoller for DTI og MR spektroskopi er satt opp, som vil inngå i en ny standardpakke for fMRI undersøkelser. Flere andre prosjekter av metode- og grunnforskningskarakter er under gjennomføring både i Bergen og Trondheim, inklusive protokoller for prekirurgisk fMRI, samt bruk av manganholdige kontrastmidler. Fire doktorsgrader ble forsvart i 2006 med utspring i Kompetansesenteret.

**Undervisning av pasienter og pårørende:**
Kompetansesenteret har ikke hatt undervisning og opplæring av pasienter/pårørende

## Nøkkeltall 2006

- 1 årsverk
- Behandlede pasienter:
    - 52 fra Helse Vest
    - 190 fra Helse Midt-Norge

**Kommentarer til nøkkeltall:**
De pasienter som er listet opp ovenfor er utredet, men ikke behandlet ved kompetansesenteret. Pasientene er enten utredet som del i pågående forskningsprosjekt (176) eller etter henvisning (62).

## Endringer i aktivitet i forhold til tidligere år

I Bergen ble i 2006 nye protokoller tatt i bruk ved fMRI undersøkelser av auditive og språklige hjernefunksjoner. Bergen Forskningsstiftelse og DMF tildelte forsker Renate Grüner (50 % ansatt ved Kompetansesenteret) 2.0 mill for oppstart av nytt forskningsprosjekt innenfor "multispektral imaging" i 2006. Bergens-gruppen v/prof. Hugdahl mottok Helse Vest sin "Forskningsprisen" i 2006, og Trondheims-gruppen "Forskningsprisen i Medisinsk teknologi". I Trondheim har man tatt i bruk en ny state-of-the-art Siemens 3 Tesla MR system. Dette er den andre 3 Tesla kliniske MR i Trondheim og med 50 % av tida avsatt til forskning. Trondheimsmiljøet ble styrket gjennom tildeling av Senter for Forskningsdrevet Innovasjon MI Lab (Medical Imaging Laboratory for Innovative Future Healthcare). Denne er et av tre SFIer innen Medisin og Helse i Norge, og vil ledes av professor Olav Haraldseth som også er nestleder for Nasjonalt Kompetansesenter for funksjonell MR.

## Forskningsproduksjon

**21 vitenskapelige artikler publisert i 2006:**

Sturm W, Schmenk B, Fimm B, Specht K, Weis S, Thron A, Willmes K
"Spatial attention: more than intrinsic alerting?"
Exp Brain Res. 2006;171(1):16-25
PMID: 16307253

Lie CH, Specht K, Marshall JC, Fink GR
"Using fMRI to decompose the neural processes underlying the Wisconsin Card Sorting Test."
Neuroimage. 2006;30(3):1038-49
PMID: 16414280

Rimol LM, Eichele T, Hugdahl K
"The effect of voice-onset-time on dichotic listening with consonant-vowel syllables."
Neuropsychologia. 2006;44(2):191-6
PMID: 16023155

Grüner R, Bjørnarå BT, Moen G, Taxt T
"Magnetic resonance brain perfusion imaging with voxel-specific arterial input functions."
J Magn Reson Imaging. 2006;23(3):273-84
PMID: 16463301

Brekke C, Lundervold A, Enger PØ, Brekken C, Stålsett E, Pedersen TB, Haraldseth O, Krüger PG, Bjerkvig R, Chekenya M

"NG2 expression regulates vascular morphology and function in human brain tumours."
Neuroimage. 2006;29(3):965-76
PMID: 16253523

Rimol LM, Specht K, Hugdahl K
"Controlling for individual differences in fMRI brain activation to tones, syllables, and words."
Neuroimage. 2006;30(2):554-62
PMID: 16343948

Neckelmann G, Specht K, Lund A, Ersland L, Smievoll AI, Neckelmann D, Hugdahl K
"Mr morphometry analysis of grey matter volume reduction in schizophrenia: association with hallucinations."
Int J Neurosci. 2006;116(1):9-23
PMID: 16318996

Rund BR, Sundet K, Asbjørnsen A, Egeland J, Landrø NI, Lund A, Roness A, Stordal KI, Hugdahl K
"Neuropsychological test profiles in schizophrenia and non-psychotic depression."
Acta Psychiatr Scand. 2006;113(4):350-9
PMID: 16638080

Engelsen BA, Gramstad A, Thomsen T, Beneventi H, Ersland L, Smievoll AI, Lundervold A, Hugdahl K
"Frontoparietal activation during delayed visuospatial recall in patients with epilepsy due to hippocampal sclerosis."
Epilepsy Behav. 2006;8(3):565-74
PMID: 16616647

Vangberg TR, Skranes J, Dale AM, Martinussen M, Brubakk AM, Haraldseth O
"Changes in white matter diffusion anisotropy in adolescents born prematurely."
Neuroimage. 2006;32(4):1538-48
PMID: 16843682

Plessen KJ, Bansal R, Zhu H, Whiteman R, Amat J, Quackenbush GA, Martin L, Durkin K, Blair C, Royal J, Hugdahl K, Peterson BS
"Hippocampus and amygdala morphology in attention-deficit/hyperactivity disorder."
Arch Gen Psychiatry. 2006;63(7):795-807
PMID: 16818869

Skjold A, Kristoffersen A, Vangberg TR, Haraldseth O, Jynge P, Larsson HB
"An apparent unidirectional influx constant for manganese as a measure of myocardial calcium channel activity."
J Magn Reson Imaging. 2006;24(5):1047-55
PMID: 17024667

Jongsma ML, Eichele T, Van Rijn CM, Coenen AM, Hugdahl K, Nordby H, Quiroga RQ
"Tracking pattern learning with single-trial event-related potentials."
Clin Neurophysiol. 2006;117(9):1957-73
PMID: 16854620

Lehtonen M, Vorobyev VA, Hugdahl K, Tuokkola T, Laine M
"Neural correlates of morphological decomposition in a morphologically rich language: an fMRI study."
Brain Lang. 2006;98(2):182-93
PMID: 16725189

Westerhausen R, Woerner W, Kreuder F, Schweiger E, Hugdahl K, Wittling W
"The role of the corpus callosum in dichotic listening: a combined morphological and diffusion tensor imaging study."
Neuropsychology. 2006;20(3):272-9
PMID: 16719620

Plessen KJ, Grüner R, Lundervold A, Hirsch JG, Xu D, Bansal R, Hammar A, Lundervold AJ, Wentzel-Larsen T, Lie SA, Gass A, Peterson BS, Hugdahl K
"Reduced white matter connectivity in the corpus callosum of children with Tourette syndrome."
J Child Psychol Psychiatry. 2006;47(10):1013-22
PMID: 17073980

Vik A, Kvistad KA, Skandsen T, Ingebrigtsen T
"[Diffuse axonal injury in traumatic brain injury]"
Tidsskr Nor Laegeforen. 2006;126(22):2940-4
PMID: 17117192

Grüner R, Taxt T
"Iterative blind deconvolution in magnetic resonance brain perfusion imaging."
Magn Reson Med. 2006;55(4):805-15
PMID: 16526016

Hugdahl K, Thomsen T, Ersland L
"Sex differences in visuo-spatial processing: an fMRI study of mental rotation."
Neuropsychologia. 2006;44(9):1575-83
PMID: 16678867

Gramstad A, Engelsen BA, Hugdahl K
"Dichotic listening with forced attention in patients with temporal lobe epilepsy:
significance of left hemisphere cognitive dysfunction."
Scand J Psychol. 2006;47(3):163-70
PMID: 16696839

Løberg EM, Jørgensen HA, Green MF, Rund BR, Lund A, Diseth A, Oie M, Hugdahl K
"Positive symptoms and duration of illness predict functional laterality and
attention modulation in schizophrenia."
Acta Psychiatr Scand. 2006;113(4):322-31
PMID: 16638077

**41 forskningspublikasjoner i 2006:**

Van den Noort, M., Bosch P, Hugdahl K
"Foreign language proficiency and working memory capacity"
European Psychologist, 11, 289-296, 2006

Hugdahl, K.
"Auditory laterality and brain function for speech sounds in a dichotic listening paradigm"
Psychology (St. Petersburg), 3, 102-110, 2006

van den Noort, M. Bosch, P. Hugdahl, K
"De rol van beeldvormende technieken in het tweede-taalonderzoek"
Tijdschrift voor Neuropsychologie (Netherlands), Nr. 2. 16-24, 2006

van den Noort, M., Bosch, P., Hugdahl, K
"Schizofrenie: fMRI-onderzoek met de dischotische luistertaak"
Neuropraxis (Amsterdam), 10, Nr 3, 2006.

Hugdahl, K.
"Kognitiv nevrovitenskap – en ny gren på det nevrovitenskapelige tre"
Psykologisk Tidsskrift 9: 14-18, 2006

van den Noort, M. W. M. L., Bosch, M. P. C. & Hugdahl, K.
"Multilingual processing of relative clauses"
F. Mansouri (Ed.) Processability, second language acquisition and bilingualism. Cambridge: Cambridge Scholars Press, 2006.

van den Noort, M., Bosch, P. & Hugdahl, K.
"Left caudate and language control."
Letter to Science (E-response), 2006

Sætrevik, B., Eichele, T., Moosmann, M.W., Nordby, H. &, Specht, K.
"Inhibition of primed dichotic listening stimuli in an ERP study: Influence of context on auditory processing and attention"
Poster 46th Annual Meeting of the Society for Psychophysiological Research, Vancouver, BC, Canada, October 25-29, 2006

Dos Santos Sequeira, S., Specht, K. & Hugdahl, K.
"Effects of background noise on brain asymmetry in dichotic listening - an fMRI investigation."
Poster 46th Annual Meeting of the Society for Psychophysiological Research, Vancouver, BC, Canada, October 25-29, 2006

Sætrevik, B., Eichele, T., Moosmann, M.W., Specht, K. Nordby, H. & Hugdahl, K.
"Attention inhibition in primed dichotic listening"
Poster First Joint Nordic-Baltic Doctoral Meeting; Tallin, Sept 25. - 27, 2006

van den Noort, M. Bosch, P. & Hugdahl, K.
"Looking at Second Language Acquisition from a Functional- and Structural MRI Background"
Paper accepted at the 28 th Annual Meeting of the Cognitive Science Society (pp. 2293-2298), Vancouver, Canada, July 26-29., 2006 [PDF]

van den Noort, M., van Emmerik, J., Haverkort, M., Bosch, P. & Hugdahl, K

"The Reading Span Test and the early detection of verbal working memory problems"
Poster 26 th International Congress of Applied Psychology, Athens, Greece, July 16-21, 2006

van den Noort, M., Haverkort, M., Bosch, P. & Hugdahl, K.
"What is the role of working memory in second language acquisition?"
Poster 26 th International Congress of Applied Psychology, Athens, Greece, July 16-21.

Eichele, T., Moosmann, M., Calhoun, V.D., Specht, K., Nordby, H., Hugdahl, K.
"Effects of Stimulus Sequence on the Mismatch Negativity"
Poster 12th Annual Meeting of the Organization for Human Brain Mapping, Florence, Italy, June 11-15, 2006.

Hugdahl, K., Specht, K., Helland, T., Ofte, S., Bjørnerud, A.
"fMRI BOLD activation in 6-year old children at risk for dyslexia [Oral presentation"
Oral pres. 12th Annual Meeting of the Organization for Human Brain Mapping, Florence, Italy, June 11-15, 2006

Sandmann, P., Eichele, T., Specht, K., Jäncke, L., Hugdahl, K.
"Electrophysiological correlates of effects of voice onset time in dichotic listening"
Poster 12th Annual Meeting of the Organization for Human Brain Mapping, Florence, Italy, June 11-15, 2006.

Sætrevik, B., Eichele, T., Moosmann, M., Nordby, H., Hugdahl, K. (
"Behavioral and electro-physiological effects of priming in dichotic listening."
Poster 12th Annual Meeting of the Organization for Human Brain Mapping, Florence, Italy, June 11-15, 2006.

Beneventi, H., Toennessen, F.E., Barndon, R., Ersland, L., Hugdahl, K
"Working memory processing in dyslexics"
Poster 12th Annual Meeting of the Organization for Human Brain Mapping, Florence, Italy, June 11-15, 2006.

Specht, K., Grüner, R., Wageningen, H., Barndon, R., Ersland, L., Hugdahl, K.
"Functional spectroscopy: A new experimental method in exploring the Glutamate-Glutamine cycle in the human brain"
Poster 12th Annual Meeting of the Organization for Human Brain Mapping, Florence, Italy, June 11-15, 2006.

Gundersen, H., Specht, K., K. Hugdahl, K
"Separating the effects of alcohol and placebo on brain function and cognitive performance: An fMRI study"
Poster 12th Annual Meeting of the Organization for Human Brain Mapping, Florence, Italy, June 11-15, 2006.

Sandu, A., Specht, K., Lundervold, A., Kreuder, F., Hugdahl, K.
"Computation of the fractal dimension in the brain using MR images: Applications to schizophrenia."
Poster 12th Annual Meeting of the Organization for Human Brain Mapping, Florence, Italy, June 11-15, 2006.

Lycke, C., Specht, K., Hugdahl, K.
"An fMRI study of phonological and spatial working memory"
Poster 12th Annual Meeting of the Organization for Human Brain Mapping, Florence, Italy, June 11-15, 2006.

Laeng, B., Specht, K., Hugdahl, K.
"A fMRI study of a grapheme-colour synaesthete: The larger the colour difference between ink and illusory colours, the more the visual areas are engaged"
Poster 12th Annual Meeting of the Organization for Human Brain Mapping, Florence, Italy, June 11-15, 2006.

van den Noort, M., Bosch, P., Haverkort, M. & Hugdahl, K.
"Is the Critical Period Hypothesis really wrong? Evidence from functional- and structural MRI."
Oral pres. Paper accepted at the XVIIIth International Conference on foreign/ second language acquisition, Szczyrk, Poland, May 18-20.

Specht K., Lie C.H., Shah N.J., Fink G.R.
"A “What and Where“ variant of the Wisconsin Card Sorting Test (WCST): Disentangling the prefrontal network for rule selection by means of a parametrical hybrid fMRI-design."
Poster 24th European Workshop on Cognitive Neuropsychology, Bressanone, Italy January 22-27.

Skranes, J; Kulseng, S; Vangberg, T; Martinussen, M; Vik, T; Haraldseth, O; Dale, A; Brubakk, A-M
"Deficits in attention and executive functions and diffusion tensor imaging abnormalities in VLBW adolescents"
. Pediatric Academic Society Meeting 2006

Mortensen, J A; Rasmussen jr., I-A; Håberg, A
"Borderline personality disorder and trait impulsivity; an fMRI study"
Poster 12th Annual Meeting of the Organization for Human Brain Mapping, Florence, Italy, June 11-15, 2006

Xu, J; Rasmussen jr., I-A; Håberg, A; Vangberg, T R
"High-resolution diffusion tensor imaging of males suffering from traumatic brain injury"
12th Annual Meeting of the Organization for Human Brain Mapping (HBM). Florence, Italy, June 11 - 15 2006

Berntsen, E M; Samuelsen, P; Haraldseth, O; Rasmussen jr., I-A
"Anagrams and backward sentences as language activators"

Poster 12th Annual Meeting of the Organization for Human Brain Mapping, Florence, Italy, June 11-15, 2006

Berntsen, E M; Samuelsen, P; Haraldseth, O; Rasmussen jr., I-A
"Jeopardy - a brain game"
Poster 12th Annual Meeting of the Organization for Human Brain Mapping, Florence, Italy, June 11-15, 2006

Rasmussen jr., I-A; Emblem, K; Due-Tønnesen, P; Grüner, R; Berntsen, E M; Rygh, O; Bjørnerud, A
"Comparison of 3D-reconstruction and bold fMRI in pre-surgical planning of peri-rolandic tumors."
Poster 12th Annual Meeting of the Organization for Human Brain Mapping, Florence, Italy, June 11-15, 2006

Berntsen, E M; Samuelsen, P; Haraldseth, O; Rasmussen jr., I-A
"Rapid mapping of the motor cortex"
Poster 12th Annual Meeting of the Organization for Human Brain Mapping, Florence, Italy, June 11-15, 2006

Berntsen, E M; Samuelsen, P; Haraldseth, O; Rasmussen jr., I-A
"The cerebral motor cortex of man"
Poster 12th Annual Meeting of the Organization for Human Brain Mapping, Florence, Italy, June 11-15, 2006

Hernes, T A. Nagelhus; Myhre, H O; Rasmussen, I A; Haraldseth, O et al
"Ultrasound and MR for improved diagnostics therapy, monitoring, activation and guidance"
ESF seminar in Nanomedicine, Saint Feliu, Spania, September 2006

Rasmussen IA, Antonsen IK, Berntsen EM, Xu J, Lagopoulus J, Håberg A,
"Brain activation measured using functional magnetic resonance imaging during the Tower of London task."
Acta Neuropsychiatrica, 2006, 18, 216-225

Berntsen EM, Rasmussen IA, Samuelsen P, Xu J, Haraldseth O, Lagopoulus J, Gin SM
"Putting the brain in jeopardy: A novel comprehensive and exprtessive language task?"
Acta Neurospychiatrica, 2006, 18, 115-119

Hernes TAN, Rasmussen IA, Unsgård G et al.
"Computer assisted 3D ultrasound-guided neurosurgery: Technological contributions, including multiomodal registration and advanced display, demonstrating future perspectives"
Int Journal Medical Robot Computations, 2006, 2, 45-59

Thuen, M; Kristoffersen, A; Vangberg, TR; Singstad, T E.; Haraldseth, O; Brekken, C
"In vivo echo planar diffusion tensor imaging of the optic nerve in rats."
International Society of Magnetic Resonance in Medicine, Seattle, USA, Mai 2006

Lehn, H, Steffenach, HI, Moser, EI, Moser, MB, Witter, MP, Veltman, DJ, Haraldseth O
"A birthday to remember: subject-specific activation in the medial temporal lobe during recall of experimentally controlled real-life experiences."
Federation of European Neuroscience Societies (FENS) Forum in Vienna, 2006

Lehn, H, Steffenach, HI, Moser, EI, Moser, MB, Witter,MP, Veltman, DJV, Haraldseth O
"Individual activations in the medial temporal lobe during recall of personal real-life episodic memories"
Poster 12th Annual Meeting of the Organization for Human Brain Mapping, Florence, Italy, June 11-15, 2006

Lehn, H, Steffenach, HI, Moser, EI, Moser, MB, Witter,MP, Veltman, DJV, Haraldseth O
"Individual activations in the medial temporal lobe during recall of personal real-life episodic memories"
Poster 12th Annual Meeting of the Organization for Human Brain Mapping, Florence, Italy, June 11-15, 2006

## 4 doktorgrader er avlagt i 2006:

Biringer E
"Clinical, epidemiological, and functional neuroimaging perspectives on the association between depression and neurocognitive function"
November 2006
Hovedveileder: Anders Lund

Gramstad A
"Neuropsychological assessment of cognitaive and emotionalfunctioning in patients with epilepsy"
September 2006
Hovedveileder: Kenneth Hugdahl

Plessen K J v
"The Role of the Corpus Callosum and Interhemispheric Connectivity in Tourette Syndrome"
Oktober 2006
Hovedveileder: Kenneth Hugdahl

Rimol LM
"Behavioral and fMRI studies of auditory laterality and speech sound processing"

Februar 2006
Hovedveileder: Kenneth Hugdahl

**29 pågående forskningsprosjekter ved funksjonen:**

Prosjektnr: 11988 (NSD)
Brubakk A M, Annen institusjon
"Hjerneskade hos tidligere prematurt fødte"
Prosjektperiode: 2002 - 2008

Prosjektnr: 15640 (NSD)
Haraldseth O, Annen institusjon
"Evalueringsstudie av bruk av fMRI og DTI som supplerende undersøkelser ved reseksjon av tumor cerebri ved St. Olavs Hospital"
Prosjektperiode: 2006 - 2010

Prosjektnr: Ikke registrert (NSD)
Haraldseth O, Annen institusjon
"Kartlegging av hukommelsefunksjoner i hippocampus"
Prosjektperiode: 2004 - 2010

Prosjektnr: 15290 (NSD)
Haraldseth O, Annen institusjon
"Ny MR metode for måling av cerebral perfusion"
Prosjektperiode: 2006 - 2009

Prosjektnr: 12578 (NSD)
Haraldseth O, Annen institusjon
"Etablering av metode for å bruke hemodynamisk responsfunksjon for å kvantifisere BOLD fMRI til bruk i klinisk diagnostikk og monitorering av behandlingseffekt"
Prosjektperiode: 2005 - 2006

Prosjektnr: 9838 (NSD)
Hugdahl K, Universitetet i Bergen
"Genetiske markører ved familiær dysleksi"
Prosjektperiode: 1995 - 2006

Prosjektnr: 8686 (NSD)
Hugdahl K, Universitetet i Bergen
"Lateralisering hos barn og unge med Tourette Syndrom"
Prosjektperiode: 2001 - 2006

Prosjektnr: 9095 (NSD)
Hugdahl K, Universitetet i Bergen
"Hemisfæreassymmetri: Eksperimentelle og kliniske undersøkelser"
Prosjektperiode: 2002 - 2007

Prosjektnr: Ikke registrert (NSD)
Hugdahl K, Universitetet i Bergen
"Priming of attention in dichotic listening: fMRI study"
Prosjektperiode: 2005 - 2007

Prosjektnr: 10619 (NSD)
Hugdahl K, Universitetet i Bergen
"Arbeidsminnets betydning for lese- og skrivevansker, fMRI undersøkelser"
Prosjektperiode: 2004 - 2007

Prosjektnr: 9933 (NSD)
Hugdahl K, Universitetet i Bergen
"Nevronal aktivering etter akutt administrasjon av alkohol, nikotin og kaffein. fMRI undersøkelser"
Prosjektperiode: 2003 - 2007

Prosjektnr: 15733-911101 (NSD / Helse Vest)
Hugdahl K, Universitetet i Bergen
"MR undersøkelse av hjernefunksjon ved hørselshallusinasjoner hos psykotiske pasienter"
Prosjektperiode: 2006 - 2009
Forskningsprosjekt, Kenneth Hugdahl
Translasjonsforskning, Psychiatry & Clinical Psychology

Prosjektnr: Ikke registrert (NSD)
Hugdahl K/Eischele T/Moosmann M, Universitetet i Bergen

"Multimodal imaging EEG/fMRI"
Prosjektperiode: 2005 - 2009

Prosjektnr: 10591 (NSD)
Hugo Jørgensen/Kenneth Hugdahl, Annen institusjon
"Bergen Psykoseprosjekt/BMH-senteret"
Prosjektperiode: 2003 - 2006

Prosjektnr: Ikke registrert (NSD)
Håberg A, Annen institusjon
"Arbeidshukommelse hos kroniske smertepasienter"
Prosjektperiode: 2006 - 2009

Prosjektnr: 15404 (NSD)
Håberg A, Annen institusjon
"Gjenkjenning av lukter og bilder studert med fMRI"
Prosjektperiode: 2006 - 2007

Prosjektnr: 12464 (NSD)
Håberg A, Annen institusjon
"Borderline personality disorder and trait impulsivity: An fMRi study"
Prosjektperiode: 2005 - 2013

Prosjektnr: Ikke registrert (NSD)
Håkan SundbergKenneth Hugdahl, Universitetet i Bergen
"fMRI studies of phobic fear and anxiety"
Prosjektperiode: 2004 - 2007

Prosjektnr: Ikke registrert (NSD)
Kenneth Hugdahl, Helse Bergen HF
"Strategiske midler: Integrated neuroscience and psychiatric disorders"
Prosjektperiode: 2004 - 2007

Prosjektnr: Ikke registrert (NSD)
Kenneth Hugdahl, Annen institusjon
"Nordic Center of Excellence in Cognitive Control"
Prosjektperiode: 2005 - 2008

Prosjektnr: Ikke registrert (NSD)
Kenneth Hugdahl / Gesche Neckelmann, Helse Bergen HF
"Auditory hallucinations in schizophrenia: Functional and structural MRI"
Prosjektperiode: 2004 - 2006

Prosjektnr: Ikke registrert (NSD)
Kenneth Hugdahl/Margaretha Dramsdal, Universitetet i Bergen
"Hjernelateralisering og oppmerksomhet hos voksne med ADHD"
Prosjektperiode: 2006 - 2009

Prosjektnr: Ikke registrert (NSD)
Kenneth Hugdahl/Turid Helland, Universitetet i Bergen
"UMS_fMRI studie"
Prosjektperiode: 2004 - 2007

Prosjektnr: 10743 (NSD)
Larsson H, Annen institusjon
"Mangan som MR kontrastmiddel"
Prosjektperiode: 2004 - 2006

Prosjektnr: Ikke registrert (NSD)
Larsson H, Annen institusjon
"Perfusjons MR metodologi"
Prosjektperiode: 2004 - 2009

Prosjektnr: 9424-911141 (NSD / Helse Vest)
Løberg E-M, Universitetet i Bergen
"Avvikende hemisfære asymmetri og schizofreni: Interaksjon med symptomer"
Prosjektperiode: 2002 - 2007
Strategiske midler - sterke miljøer, Kenneth Hugdahl
Translasjonsforskning, Psychiatry & Clinical Psychology

Prosjektnr: 12785 (NSD)
Van Wagingen H, Annen institusjon

"Effects of pharmacological blocking of glutamate on brain asymmetry in a dichotic listening paradigm"
Prosjektperiode: 2005 - 2008

Prosjektnr: 11279 (NSD)
Vik A, Annen institusjon
"Hjerneskade etter hodetraumer"
Prosjektperiode: 2004 - 2007

Prosjektnr: 11563 (NSD)
Von Plessen K, Universitetet i Bergen
"Hjernemorfologi hos barn med Tics og Tourette Syndrom i et populasjonsbasert utvalg"
Prosjektperiode: 2004 - 2010

## Referansegruppe

Ann-Mari Brubakk (ann-mari.brubakk@ntnu.no), Helse Midt-Norge
Derk Avennarius (der.avennarius@unn.no), Helse Nord
Atle Bjørnerud (Atle.Bjornerud@rikshospitalet.no), Helse Sør
Bernt Engelsen (bernt.engelsen@helse-bergen.no), Helse Vest
Ole Andreassen (o.a.andreassen@medisin.uio.no), Helse Øst

Årsrapporten er godkjent av referansegruppen.

Nasjonalt kompetansesenter NK-HB9:

# Nasjonalt kompetansesenter i gastroenterologisk ultrasonografi

Ansvarlig: **Svein Ødegaard** (sode@helse-bergen.no), Helse Bergen

---

**Kompetansesenteret ble godkjent i 2001 (Det kongelige sosial- og helsedepartement, brev av 6. juli 2001). Gastroenterologisk ultrasonografi har vært et satsningsområde ved Medisinsk avdeling. Gjennom mange år har gruppens medarbeidere utviklet nye ultrasonografiske metoder for klinisk anvendelse (innen motilitet, endosonografi, Doppler, tredimensjonal ultralyd, Strain Rate Imaging).**

**Kompetansesenteret er etablert med tanke på:**

- **Å være et nasjonalt senter for forskning, undervisning, utdannelse og informasjon innen gastroenterologisk ultralyd.**
- **Å fortløpende studere og evaluere nytten av ultralyd ved gastroenterologiske sykdommer.**
- **Å vurdere ultralyd metodikk i forhold til andre overlappende diagnostiske metoder som konvensjonell røntgenundersøkelse, computer-tomografi (CT), kjernemagnetisk resonans (MR) og isotopscanning spesielt med hensyn til cost benefit-forholdet.**

**http://www.helse-bergen.no/avd/gastroenterologiskultrasonografi/**

## Beskrivelse av aktivitet 2006 i forhold til helseforetakenes fire hovedoppgaver

**Pasientbehandling:**
Ultralyd (UL) benyttes til undersøkelse av sykdommer i fordøyelsessystemet og nærliggende organer. Vi benytter nye UL metoder til spesielle problemstillinger som tidligere har være lite tilgjengelig for diagnostikk. Vi undersøker ca. 1000 pasienter i året, flere av dem er henvist fra andre helseregioner for UL-funksjonundersøkelser og endo-sonografi bla med biopsi fra områder som er vanskelig tilgjengelige for biopsi, f.eks. mediastinum. Viktige undersøkelser for pasientgrupper fra lunge-, kirurgiske og onkologiske avdelinger utføres. UL benyttes til oppfølging av lidelser som vanligvis krever mer invasive teknikker (f.eks. betennelsestilstander i lever og tarm). Kontrastforsterket UL og sonoelastografi har forbedret tumordiagnostikken, og funksjonsundersøkelser av magesekk og tarm kan utføres med "strain rate" teknikk.

- ICD-10-koder: C154, C155, C160, C161, C169, C221, D131, D134, D371, D372, D376, D377, D383, I859, K30, K100, K104, K210, K220, K222, K228, K229, K259, K298, K314, K319, K500, K510, K519, K529, K580, K591, K760, K802, K805, K839, K860, K861, K862, K900, R11, R12

**Utdanning av helsepersonell:**
Ultralydundervisning for medisinske studenter i starten og ved slutten av studiet. Kurs i ultralyd for leger (obligatorisk for spesialistutdannelsen) og spesialkurs i endoskopisk ultralyd for leger. Undervisning også av ingeniører, fysikere, matematikere og informatikere som arbeider med medisinske problemstillinger. Internasjonal undervisning i form av inviterte forelesninger og praktisk opplæring i regi av den norske, europeiske, amerikanske og verdensorganisasjonen i ultralyd. I tillegg kommer undervisning av leger og sykepleiere innen andre medisinske områder.

**Forskning:**
Flere prosjekter innen følgende områder:

Endosonografi også med intervensjons-EUS. Tre-dimensjonal ultralyd. Akvisisjons- og prosesseringsstudier for optimalisering av klinisk nytteverdi. Funksjonsundersøkelser av pasienter med funksjonelle mage-tarm lidelser med nye modaliteter. Sono-enterologi. Ultralydskanning av tynn- og tykktarm særlig basert på hydrosonografi. Sammenligning med MRI. Sonoelastografi. Utvikling av nye metoder og kliniske applikasjoner basert på vevs-Doppler (Strain Rate Imaging) og anvendelse av biomekanske prinsipper (fargekodet elastografi) for studier av GI traktus og svulster. Kontrastforsterket ultralyd. Studier av harmonisk ultrasonografi til høyere nivåer. Ultralydkontrast-metoder også med tanke på terapeutiske anvendelser (nanoteknologi, transport av terapeutiske og diagnostiske agens). Dette omfatter også dyreeksperimentelle studier. Sammenligning mellom histologi og høyfrekvente ultralydbilder ved Crohn's sykdom.

**Undervisning av pasienter og pårørende:**
Ikke så aktuelt bortsett fra ved enkelte problemstillinger.

## Nøkkeltall 2006

- 3 årsverk
- Behandlede pasienter:
    - 1100 fra Helse Vest

**Kommentarer til nøkkeltall:**
Pasienter med gastroenterologiske sykdommer undersøkes og behandles med spesielle ultralydteknikker. Det er nå vesentlig fra Helse Vest, da vi har eksportert kunnskap til øvrige helseforetak. Dog utføres også mange undersøkelser fra andre deler av landet.

## Endringer i aktivitet i forhold til tidligere år

I 2006 fikk kompetansesenteret ikke tildelt verken drifts- eller prosjektmidler. Vi har sykepleier i halv stilling og to leger i henholdsvis 50 % og 80 % stilling. Dog har vi "manpower" i form av leger, professorer, forskere og stipendiater som arbeider periodevis, på prosjektbasis, ved senteret. Vi har tett samarbeid med flere utenlandske universiteter og fagorganisasjoner. Vi har utarbeidet retningslinjer for gastroenterologisk ultralydutdannelse for den europeiske ultralydforening. Overlege ved senteret (Gilja) har vært invitert som foredragsholder på europeiske og verdenskongresser om vårt arbeid. Vi har arbeidet tett med den såkalte Med Vis gruppen som er under etablering i Bergen (medisinsk bildebehandling, samarbeid mellom fysikere, dataeksperter, matematikere, ingeniører). Vi har i 2006 ikke hatt noen avlagte doktorgrader, men vi har flere stipendiater og leger som arbeider med prosjekter som vil gi grad i løpet av de neste 2-3 år.

## Forskningsproduksjon

**10 vitenskapelige artikler publisert i 2006:**

Hoff DA, Gregersen H, Odegaard S, Nesje LB, Oevreboe K, Hausken T, Gilja OH, Matre K, Hatlebakk JG
"A multimodal laser Doppler and endosonographic distension device for studying mechanosensation and mucosal blood flow in the oesophagus."
Neurogastroenterol Motil. 2006;18(3):243-8
PMID: 16487416

Jones KL, O'Donovan D, Horowitz M, Russo A, Lei Y, Hausken T
"Effects of posture on gastric emptying, transpyloric flow, and hunger after a glucose drink in healthy humans."
Dig Dis Sci. 2006;51(8):1331-8
PMID: 16838120

Ahmed AB, Gilja OH, Gregersen H, Ødegaard S, Matre K
"In vitro strain measurement in the porcine antrum using ultrasound doppler strain rate imaging."
Ultrasound Med Biol. 2006;32(4):513-22
PMID: 16616598

Lunding JA, Tefera S, Helge Gilja O, Hausken T, Bayati A, Rydholm H, Mattsson H, Berstad A
"Rapid initial gastric emptying and hypersensitivity to gastric filling in functional dyspepsia: effects of duodenal lipids."
Scand J Gastroenterol. 2006;41(9):1028-36
PMID: 16938715

Gregersen H, Hausken T, Yang J, Ødegaard S, Gilja OH
"Mechanosensory properties in the human gastric antrum evaluated using B-mode ultrasonography during volume-controlled antral distension."
Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol. 2006;290(5):G876-82
PMID: 16293656

Gentilcore D, Hausken T, Horowitz M, Jones KL
"Measurements of gastric emptying of low- and high-nutrient liquids using 3D ultrasonography and scintigraphy in healthy subjects."
Neurogastroenterol Motil. 2006;18(12):1062-8
PMID: 17109689

Liao D, Frøkjaer JB, Yang J, Zhao J, Drewes AM, Gilja OH, Gregersen H
"Three-dimensional surface model analysis in the gastrointestinal tract."
World J Gastroenterol. 2006;12(18):2870-5
PMID: 16718811

Berhane T, Hausken T, Olafsson S, Søndenaa K
"Ultrasound examination shows disturbed proximal gastric function in symptomatic gallstone patients with dyspepsia and improvement after cholecystectomy--gallstones and gastric emptying."
Ultraschall Med. 2006;27(5):451-5
PMID: 16894510

Odegaard S, Nesje LB, Hoff DA, Gilja OH, Gregersen H
"Morphology and motor function of the gastrointestinal tract examined with endosonography."
World J Gastroenterol. 2006;12(18):2858-63
PMID: 16718809

Gilja OH, Lunding J, Hausken T, Gregersen H
"Gastric accommodation assessed by ultrasonography."
World J Gastroenterol. 2006;12(18):2825-9
PMID: 16718805

**12 forskningspublikasjoner i 2006:**

D.A.L. Hoff, H. Gregersen, S. Odegaard, O.H. Gilja, J.G. Hatlebakk.
"Pain mechanisms of the esophagus in healthy humans studied by laser Doppler flowmetry."
J. of Clin. Gastroenterol. 40:suppl. 4, S196-197

H Gregersen, DAL Hoff, S Odegaard, OH Gilja, JG Hatlebakk.
"Distenstion-induced sensory responses in the esophagus of healthy human are due to mechanical rather than ischemic mechanics"
Neurgastroenterol Motil. 2006 Aug; 18(8): 708

Nesje LB
"Intervensjonsendosonografi i gastroenterologien,"
Årsmøte NFUD, Trondheim april 2006.

Ødegaard S
"Bli kjent med NSGU"
parplyen no 6, 2006

Ødegaard S, Gilja OH
"Nasjonalt Senter for Gastroenterologisk Ultrasonografi"
Tidskr Nor Lægeforen Jubileumsnummer 2006

Havre R
"Endoskopisk sonoelastografi"
abstrakt Vestnorske gastroforum 2006

Havre R
"Strain images of soft tissue"
referat Med Vis seminar, Bergen 2006

Nylund K
"Fortykket muscularis mucosae og nodulære lymfocyttaggregater - nye funn ved Crohns sykdom med in vitro ultralyd."
Abstraktshefte Norsk Gastroenterologisk Forening, Lillehammer 2006

Gilja OH
"Ultrasonography of the stomach"
Euroson, Bologna abstract 2006

Ødegaard S
"Sonoelastografi"
Abstrakt, Årsmøtet i Norsk Forening for Ultralyddiagnostikk, Trondheim 2006

Gilja OH
"Ultrasound in Crohn's Disease"
World federation in Ultrasound abstract Seoul 2006

Gilja OH
"3D Ultrasonography of the Upper GI Tract"
World federation in Ultrasound abstract Seoul 2006

**1 pågående forskningsprosjekter ved funksjonen:**

Prosjektnr: 14058 (NSD)
Hausken T, Helse Bergen HF
"Abdominal ultralyd etter koloskopi"
Prosjektperiode: 2006 - 2007

## Faglige retningslinjer

Ultralyd ved funksjonell dyspepsi, 2003
Endoskopisk ultralyd, 2001
Ultralydstyrt biopsitaking, 1998
Internasjonal EUS retningslinjer, 1996
kontrastforsterket ultrasonografi, 2004
Endosonographic guidelines in gastroenterology, European Federation for Ultrasound in Medicine and Biology, 2006

## Referansegruppe

Knut Brabrand (.), Helse Sør
Arthus Revhaug (.), Helse Nord
Jon Florholmen (.), Helse Nord
Per Martin Kleveland (.), Helse Midt-Norge
Hartwig Kørner (.), Helse Vest

Årsrapporten skal forelegges referansegruppen.

Nasjonalt kompetansesenter NK-HB2:

# Nasjonalt kompetansesenter i hjemmerespiratorbehandling

Ansvarlig: **Ove Fondenes** (ofon@helse-bergen.no), Helse Bergen

---

**Senteret fikk tildelt status i 2001 og har etablert virksomhet fra mars 2002. Overordnet målsetting er å ivareta, bygge opp og formidle kompetanse i diagnostikk og behandling av barn og voksne som grunnet kronisk underventilering behøver hjemmerespiratorbehandling.**
**Primær målgruppe for senterets opplæringsvirksomhet er helsepersonale, men det er også en grunnleggende målsetting at virksomheten skal ha direkte og målbare konsekvenser for pasientgruppen på følgende områder**

- **Økt tilbud om behandling**
- **Likeverdig tilgang til behandling**
- **Enhetlig og kvalitativt godt tilrettelagt behandling**

**Senteret vektlegger klinisk virksomhet som en metode for kompetansespredning og utvikling av behandlingstilbud.**
**Det er etablert et landsomfattende nettverk av 20 prosjektmedarbeidere - leger, sykepleiere og fysioterapeuter som er frikjøpt 20 % fra sine faste stillinger for å drive kompetansefremmende virksomhet regionalt. Inkludert den sentrale staben ved NKH omfatter virksomheten 26 personer.**

**http://www.helse-bergen.no/avd/hjemmerespiratorbehandling/**

## Beskrivelse av aktivitet 2006 i forhold til helseforetakenes fire hovedoppgaver

**Pasientbehandling:**
I 2006 ble det registrert en fortsatt betydelig økning i antall pasientkonsultasjoner og oppfølging i forhold til fjoråret.
Registeret omfatter nå 805 pasienter, dvs. 17,6 per 100 000 innbyggere. Aldersspredningen er stor, fra 19 måneder til 90 år, med et snitt på 55 år, og gjennomsnittsalderen er fallende. 10 % av pasientene er trakeostomert og 8 % er avhengig av ventilasjonsstøtte hele døgnet. Gruppen av nevromuskulære pasienter utgjør 45 % av pasienter. Størst økning av pasienter har det imidlertid vært innen gruppen av lungesyke og Pickwick syndrom. Netto tilvekst av pasienter har ligget omkring 80 pasienter årlig etter at senteret ble etablert. I løpet av de siste 5 årene er antall hjemmerespiratorpasienter mer enn doblet. Gjennom et tverrfaglig og landsomfattende nettverk av 21 prosjektmedarbeidere har mange av pasientene og deres hjelpere vært i kontakt med senteret. Det har også vært en betydelig økning i second-opinion type henvendelser.

- ICD-10-koder: J96.1, J44.9, G60, G61, G35, G12.2, S14, G12.1, G70, G71, G73, E84, B90, E66.2, B91, Z99.1, Z93.0

**Utdanning av helsepersonell:**
Det er avholdt mer enn 100 faglige undervisningsmøter, alt fra kurs eller dagsseminar og temadager, til enkeltstående presentasjoner eller hospitering med grupper av helsepersonell i varierende målestokk. Omkring 2000 personer har mottatt et undervisningstilbud i regi av NKH i en eller annen form – i tillegg kommer veiledning pr tlf og mail. For femte år på rad ble det også arrangert et omfattende, 3 dagers tverrfaglig universitetskurs: ”Respirasjonssvikt og hjemmerespiratorbehandling hos barn og voksne” (B- 22115) med 60 deltagere. Nytt av året var dessuten et 3 dagers etterutdanningskurs for spesialister i ”Akutt og kronisk respirasjonssvikt” (B- 22732) for 20 leger. Vi deltok i organisering og gjennomføring av den andre internasjonale ”Respiratory Care” konferansen i

Athen (ansvarlig for "neuromuscular session") med en rekke foredrag, chairmen og poster. 800 deltagere, hvorav ca 40 norske.

**Forskning:**
Senteret har tilknyttet og finansierer en 20 % 1.amanuensis stilling ved institutt for indremedisin (Jon Hardie) med hovedansvar for veiledning av forskningsprosjekter tilknyttet senteret. Enkelte prosjektmedarbeidere har også bidratt med forskning innenfor området livskvalitet (oversettelse og validering av SRI - severe respiratory insufficiciency - spørreskjema) og hjemmerespiratorbehandling ved KOLS. Det nasjonale registeret utgjør en viktig forskningsressurs og for 2006 er det for første gang samlet inn oppfølgingsdata for pasientgruppen. Disse data er under bearbeidelse.

**Undervisning av pasienter og pårørende:**
Senteret har vært engasjert i opplæring av pasient og pårørende i avdeling, poliklinikk, hjemmesituasjon samt på kurs og seminarer, ofte med grupper av helsepersonell. Totalt estimert har omkring 490 pasienter og pårørende eller hjelpere mottatt opplæring. For første gang også et eget nasjonalt kurs for hjelpere til hjemmerespiratorbrukere (70 deltager). En DVD til bruk i undervisning er produsert av Senter for livslang læring i samarbeid med senteret. Gjennom vårt nettverk av prosjektmedarbeidere og ressursgrupper har vi dessuten formidlet kontakt mellom pasient og helsevesen innad i ulike regioner. Vi har hatt regelmessig kontakt med pasientforeninger og deltatt med undervisning på foreningsmøter: Foreningen for muskelsyke, landsforeningen for polioskadde (LFPS), LHL og Respira. Vi er representert i fagrådet for LFPS. Vi har støttet etableringen av et nasjonalt nettverk for likemannsarbeid som drives av LHL og brukerorganisasjonen Respira med faglig veiledning fra senteret.

## Nøkkeltall 2006

- 7,6 årsverk
- Behandlede pasienter:
    - 52 fra Helse Sør
    - 132 fra Helse Vest
    - 140 fra Helse Øst
    - 20 fra Helse Midt-Norge
    - 16 fra Helse Nord

**Kommentarer til nøkkeltall:**
Pasientgruppen er svært heterogen. I registermaterialet operer vi med 24 forskjellige hoveddiagnoser. Nevromuskulær sykdommer utgjør ca. halvparten av disse. Skjevhet i antall pasienter som får tilbud fra våre prosjektmedarbeidere har sammenheng med ulike arbeidsoppgaver og ansvarsområder innen hver region og betyr ikke at behandlingstilbudet som sådan er like skjevfordelt.

## Endringer i aktivitet i forhold til tidligere år

Vi har opprettholdt en høy aktivitet når det gjelder undervisning og kompetansespredning som har bidratt til sterk vekst i behandlingstilbudet. Det er bedret tilgang og mer geografisk likhet i tilgang på utredning og behandling for viktige pasientgrupper som lider av nevromuskulære sykdommer, selv om det fortsatt eksisterer betydelige forskjeller mellom ulike regioner og økt innsats på dette området er nødvendig. En utvidelse av prosjektmedarbeiderstaben
i "utsatte" regioner synes nødvendig for å oppnå dette. Egnede mål for å vurdere kvaliteten på behandlingstilbudet er definert. Forskningsmessig har et viktig bidrag til dette vært å utvikle et egnet livskvalitetsskjema.

## Forskningsproduksjon

**9 forskningspublikasjoner i 2006:**

Hardie JA, Goldman MD, Ellingsen I
"Within-day repeatability of forced oscillatory (IOS) resistance and reactance in healthy elderly persons over 70 years of age"
Proc Am Thor Soc 2006; 3: A875

Roth K, Hardie JA, Leh F, Andreassen AH, Eagan TM
"Bronchoscopy in patients with malignant lung disease - Predictors of diagnostic yield in different sampling techniques"
Proc Am Thor Soc 2006; 3: A94

A. M. Gabrielsen, J. Hjelmesaeth, L. R. A. Andersen, K. E. Viken, A. Lindgren
"Domiciliary treatment with noninvasive ventilation in patients with severe COPD: a 4 year retrospective study"
European respiratory society, annual congress

Flaten S, Mellingen H, Andersen T, Fondenes O
"Home mechanical ventilation organization in Norway"
European respiratory care association Congress

Markussen H, Fondenes O, Hardie J
"Spørreskjema om livskvalitet hos hjemmerespiratorbrukere"
Mastergradsoppgave

Fondenes O
"Long term mechanical ventilation in NMD: how"
ERCA - congress Athen oktober 2006

Nygren-Bonnier M, Klefbeck B, Andersen T
"Clearing tracheo-bronchial secretions in NMD with PEP/CPAP and MI-E"
ERCA - congress Athen oktober 2006

Nygren-Bonnier M, Klefbeck B, Andersen T
"Glossopharyngeal breathing for patients with NMD"
ERCA - congress Athen oktober 2006

Fondenes O, Klefbeck B, Moller OJ
"Ethical issues on ventilatory management in NMD"
ERCA - congress Athen oktober 2006

**5 pågående forskningsprosjekter ved funksjonen:**

Prosjektnr: 12869 (NSD)
Hardie JA, Helse Bergen HF
"Sekretmobilisering hos hjemmerespiratorpasienter"
Prosjektperiode: 2005 - 2008

Prosjektnr: 12562-911293 (NSD / Helse Vest)
Hardie JA, Helse Bergen HF
"Diagnostisk utbytte av endobronkial ultralyd ved utredning av mistenkt malign sykdom i lungene der forandringene ikke er synlig bronkoskopisk"
Prosjektperiode: 2005 - 2007
Korttidsstipend, Kjetil Roth
Klinisk forskning, Oncogenesis & Cancer Research

Prosjektnr: 9837 (NSD)
Hardie JA, Helse Bergen HF
"Lungefunksjon hos eldre: Luftveisplager og referanseverdier"
Prosjektperiode: 1998 - 2013

Prosjektnr: 13436 (NSD)
Hardie JA, Helse Bergen HF
"Forenklet måling av dynamisk hyperinflasjon hos pasienter med kronisk obstruktiv lungesykdom. Validitet og reproduserbarhet i klinisk relevant sammenheng"
Prosjektperiode: 2005 - 2007

Prosjektnr: Ikke registrert (NSD)
Hardie, Jon, Helse Bergen HF
"Sekretmobilisering hos hjemmerespiratorpasienter"
Prosjektperiode: 2006 - 2008

## Faglige retningslinjer

Mekanisk ventilasjonsstøtte hos barn, 2004
Høringsukast - Nasjonale retningslinjer og metodebok for hjemmerespiratorbehandling, 2004

## Kvalitetsregistre

Hjemmerespiratorregisteret, etablert i 2004

## Referansegruppe

Jostein Rostrup (jostein.rostrup@sshf.no), Helse Sør
Dagrun Skylstad (dskylsta@broadpark.no), Helse Vest
Bård Forsdahl (bard.forsdahl@unn.no), Helse Nord
Nanna Mjellem (nanna.mjellem@helse-bergen.no), Helse Vest
Randi Salvesen (randi.salvesen@stolav.no), Helse Midt-Norge
Svein Riis (sveriis@hotmail.com), Helse Øst
Fred Bergmann (FHB@LHL.NO), Annen tilhørighet
Kjell Wahl (Kjell.Wahl@ergo.no), Annen tilhørighet
Thomas Rajka (Thomas.Rajka@ulleval.no), Helse Øst

Årsrapporten skal forelegges referansegruppen.

Nasjonalt kompetansesenter NK-HB6:

# Nasjonalt kompetansesenter i porfyrisykdommer (NAPOS)

Ansvarlig: **Sverre Sandberg** (ssan@helse-bergen.no), Helse Bergen

---

**Nasjonalt kompetansesenter for porfyrisykdommer (NAPOS) er tilknyttet Laboratorium for klinisk biokjemi (LKB) ved Haukeland Universitetssykehus (HUS), og arbeider for å bedre diagnostikk, profylakse og behandling for porfyripasienter i hele landet. NAPOS driver med biokjemisk og genetisk diagnostikk samt FoU arbeid, og gir i tillegg råd om behandling og oppfølging av porfyri til helsearbeidere og pasienter. Laboratorievirksomheten drives på LKB i samarbeid med Senter for medisinsk genetikk og molekylær medisin ved HUS. Det drives utstrakt genetisk veiledning og presymptomatisk diagnostikk. NAPOS driver i tillegg et nettverkssamarbeid med andre sykehusavdelinger og primærleger, og har også en referansegruppe med bred faglig og geografisk sammensetning, som fungerer som en rådgivende instans for senteret. NAPOS har årlig møte med referansegruppen, og deltar også på møter som arrangeres av Avdeling for Rehabilitering og sjeldne funksjonshemmingar i Sosial- og Helsedirektoratet.**
**www.napos.no**

## Beskrivelse av aktivitet 2006 i forhold til helseforetakenes fire hovedoppgaver

**Pasientbehandling:**
NAPOS gir råd angående diagnostikk og behandling av porfyri til helsearbeidere og pasienter. 1249 rutineprøver fra 936 ulike pasienter, samt 362 prosjektprøver er analysert. 4673 biokjemiske og 146 genetiske analyser er utført. 104 nye pasienter fikk porfyridiagnose (67 PCT, 27 AIP, 6 PV, 3 EPP, 1 CEP). 26 ulike mutasjoner ble funnet, 5 av disse er ikke påvist i Norge tidligere. Det er utført 193 genetiske veiledningssamtaler og 24 polikliniske konsultasjoner i 2006.

- ICD-10-koder: Erytropoietisk protoporfyri (EPP) E80.0, Porphyria cutanea tarda (PCT) E80.1, Akutt intermitterende porfyri (AIP) E80.2, Porphyria variegata (PV) E80.2 (annen porfyri), Hereditær koproporfyri (HCP) E80.2 (annen porfyri), Kongenital erytropoietisk por

**Utdanning av helsepersonell:**
NAPOS arrangerte et todagers etterutdanningskurs for leger om porfyrisykdommer (godkjent av Den norske Lægeforening). Leger ved NAPOS underviste bl.a. også på etterutdanningskurs i klinisk kjemi. NAPOS har løpende kontakt med helsepersonell over hele landet både per telefon, e-post og brev, vedrørende alt fra diagnostikk til behandling. Nettsiden www.napos.no, som holdes oppdatert med informasjon og rutineskriv for leger og helsepersonell, hadde 9049 treff i 2006 (i gjennomsnitt 24 treff/dag). Totalt hadde NAPOS 20,5 timer undervisning for helsepersonell i 2006.

**Forskning:**
I 2006 ble en vitenskapelig artikkel og et bokkapittel publisert. To dr. gradskandidater, 1 mastergradskandidat, 2 medisinstudenter og 3 farmasistudenter er tilknyttet NAPOS. FoU knyttes til porfyriregisteret, diagnostikk, studier av retikulocytter og hemesyntese, epidemiologisk forskning, medikamentutprøving (avsluttet 2006)og medikamentdatabasen. Ekstern støtte: 150.000 kr (midler til forskning og kvalitetsregister fra Helse Vest). NAPOS har vært en av pådriverne ved en felles europeisk søknad om EU-midler for å (a) kartlegge forekomst av porfyri i Europa, (b) innhente data om behandling av porfyrisykdom i Europa, (c) undersøke hvilke medikamenter som kan være skadelige for personer med akutt porfyri og (d) etablere et nettverk av spesialistlaboratoriesentre som skal få tilsendt kvalitetskontrollmateriale. NAPOS skal lede punkt "c" og "d". 14 land er involvert. NAPOS deltar i SINTEFs prosjekt for å kartlegge hyppighet og tilbud til personer med sjeldne diagnoser, bla porfyri.

**Undervisning av pasienter og pårørende:**
NAPOS besvarer spørsmål fra pasienter og gir støtte i forbindelse med sykehusinnleggelse og medisinbruk. Vi lager brosjyrer og ID-kort til pasienter, og spesifikk pasientinformasjon ligger på NAPOS sin nettside. I 2006 ble det laget en informasjonsfolder om NAPOS, informasjonsmateriell til både leger og pasienter om CEP, samt oppdatert og nytrykte brosjyrer om AIP, PCT og EPP. NAPOS samarbeider med pasientforeningene, og hadde i 2006 et samarbeidsmøte med Norsk Porfyriforening. I tillegg deltok en representant fra NAPOS på årsmøtet til Porfyriforeningen i Nordland. NAPOS hadde to kontaktmøter med Avdeling for Rehabilitering og sjeldne funksjonshemmingar i SHdir. NAPOS hadde to timer undervisning for pasienter og pårørende i 2006.

## Nøkkeltall 2006

- 5,1 årsverk

## Endringer i aktivitet i forhold til tidligere år

I 2006 er basisaktiviteten og antall nye diagnoser omtrent på samme nivå som året før. Det ble opprettet en poliklinikk for porfyripasienter ved Haukeland Universitetssykehus. Det viser seg at Norge har en høyere prevalens av sykdommen porphyria cutanea tarda sammenliknet med andre land, noe som sannsynligvis skyldes forekomsten av to founder mutasjoner. SINTEF har på oppdrag av SHdir startet en kartlegging av ”sjeldne” diagnoser og vil undersøke hvordan disse personene blir ivaretatt i helsesystemet. NAPOS deltar i dette arbeidet. NAPOS har sammen med porfyrisentrene i Storbritannia og Frankrike sendt inn EU-søknad om forskningsmidler.

## Forskningsproduksjon

**1 vitenskapelige artikler publisert i 2006:**
Aarsand AK, Petersen PH, Sandberg S
"Estimation and application of biological variation of urinary delta-aminolevulinic
acid and porphobilinogen in healthy individuals and in patients with acute intermittent porphyria."
Clin Chem. 2006;52(4):650-6
PMID: 16595824

**1 forskningspublikasjoner i 2006:**
Aarsand AK og Sandberg S
"Porfyri"
Hagve TA og Stokke O (red). Klinisk biokjemi og fysiologi. Gyldendal 2006.

**8 pågående forskningsprosjekter ved funksjonen:**
Brun A, Helse Bergen HF
"Legemidler og akutte porfyrier: en internasjonal nettbasert legemiddeldatabase"
Prosjektperiode: 2003 - Varig

Brun A, Helse Bergen HF
"Erytropoietisk protoporfyri: Undersøkelse av ferrokelatase aktivitet i intakte, humane retikulocytter"
Prosjektperiode: 2005 - 2008

Brun A, Universitetet i Bergen
"Akutt intermitterende porfyri og legemidler som potensiell anfallsutløser (særoppgave på medisinstudiet UiB)"
Prosjektperiode: 2005 - 2006

Brun A, Helse Bergen HF
"Protection from phototoxic injury in Erythropoietic Protoporphyria. "
Prosjektperiode: 2006 - 2007

Lundhaug B, Helse Bergen HF "Nytteverdi av genetiske veiledningssamtaler ved porfyri"
Prosjektperiode: 2006 - 2008

Aarsand AK, Helse Bergen HF
"Differentiation between sporadic and familial porphyria cutanea tarda"
Prosjektperiode: 2001 - 2007

Aarsand AK, Helse Bergen HF

"The Estimation and Application of Biological Variation of Urinary ALA and PBG in Healthy Individuals and in Patients with Acute Intermittent Porphyria"
Prosjektperiode: 2001 – 2006

Aarsand AK, Helse Bergen HF
"The excretion of porphyrins and porphyrin precursors in acute attacks of acute intermittent porphyria (AIP)"
Prosjektperiode: 2005 – 2008

## Faglige retningslinjer

Det er utarbeidet faglige retningslinjer som dels er lagt på vår nettside www.napos.no og dels på hjemmesiden til European Porphyria Initiative (www.porphyria-europe.com), Ukjent

## Kvalitetsregistre

Nasjonalt porfyriregister, etablert i 2002

## Biobanker

ID: 85 (FHI Biobankregisteret)
"Biologisk variasjon av ALA, PBG og totalporfyriner i urin hos friske"
Ansvarlig institusjon: Helse Bergen HF
Ansvarshavende: Sandberg S
Etablert i 2004

ID: 83 (FHI Biobankregisteret)
"Biologisk variasjon av ALA, PBG og totalporfyriner i urin ved akutt intermitterende porfyri"
Ansvarlig institusjon: Helse Bergen HF
Ansvarshavende: Sandberg S
Etablert i 2002

ID: 1067 (FHI Biobankregisteret)
"Utskillelse av porfyrinforstadier og porfyriner i urin ved akutt intermitterende porfyri."
Ansvarlig institusjon: Helse Bergen HF
Ansvarshavende: Sandberg S
Etablert i 2004

ID: 84 (FHI Biobankregisteret)
"Biobank for Nasjonalt porfyriregister"
Ansvarlig institusjon: Helse Bergen HF
Ansvarshavende: Sandberg S
Etablert i 2002

ID: 606 (FHI Biobankregisteret)
"rhPBGD-02"
Ansvarlig institusjon: Helse Bergen HF
Ansvarshavende: Sandberg S
Etablert i 2004

## Referansegruppe

Sverre Sandberg (sverre.sandberg@isf.uib.no), Helse Vest
Aasne Karine Aarsand (aasne.aarsand@helse-bergen.no), Helse Vest
Helge Boman (helge.boman@helse-bergen.no), Helse Vest
Wivi-Ann Westgård (porfyri@online.no), Annen tilhørighet
Per Anders Nygaard (Per.Anders.Nygaard@rana.kommune.no), Annen tilhørighet
Arvid Heiberg (arvid.heiberg@rikshospitalet.no), Helse Sør
Jørgen Rønnevig (Jorgen.Rikard.Ronnevig@rikshospitalet.no), Helse Sør
Geir Tollåli (Geir.Tollali@nlsh.no), Helse Nord
Arne Hjemmen (arne.hjemmen@sentrumsklinikken.no), Helse Øst
Arne Sandvik (arne.sandvik@ntnu.no), Helse Midt-Norge
Jostein Lotsberg (jostein.lotsberg@sthf.no), Helse Sør

Årsrapporten er forelagt referansegruppen. Kommentarene derfra er innarbeidet i årsrapporten.

Nasjonalt kompetansesenter NK-HB7:

# Nasjonalt kompetansesenter i tropesykdommer og importerte infeksjonssykdommer (sammen med Ullevål sykehus)

Ansvarlig: **Kristine Mørch** (mokr@helse-bergen.no), Helse Bergen

---

**Nasjonalt senter for Tropemedisin og importerte infeksjonssenter (CTID) ligger faglig og administrativt inn under infeksjonsseksjonen ved medisinsk avdeling HUS og har ansvar for å inneha og å formidle av kunnskap om tropesykdommer. Dette skjer i form av:**

- **å drive forskning og stimulere til forskning**
- **å utvikle og videreføre samarbeid med faglige miljøer i Sør**
- **kurs og undervisning for leger, studenter og andre helsearbeidere nasjonalt, internasjonalt og lokalt**
- **egen nettside med medisinsk informasjon til helsearbeidere og allmennheten**
- **utredning og behandling av pasienter med tropesykdommer etter henvisning**
- **råd til leger lokalt og nasjonalt om utredning og behandling av pasienter med tropemedisinske tilstander**
- **ukentlig reisepoliklinikk**
- **medlemskap i Europeisk nettverk for rapportering og kartlegging av importerte infeksjonssykdommer i Europa**
- **faglig ansvar for parasittologisk laboratorium på HUS**
- **eget bibliotek**

**http://www.helse-bergen.no/avd/tropemedisin/**

## Beskrivelse av aktivitet 2006 i forhold til helseforetakenes fire hovedoppgaver

**Pasientbehandling:**
Kompetansesenteret behandler eller gir råd om behandling av ca 300 polikliniske eller inneliggende pasienter årlig, og følger opp pasientene enten ved direkte pasientkontakt eller råd til leger lokalt og nasjonalt om oppfølging og behandling. Kompetansesenteret har i tillegg egen reisepoliklinikk med forebyggende reisemedisinsk rådgivning til ca 500 reisende årlig.

**Utdanning av helsepersonell:**
Vi har i 2006 fått tildelt 6 millioner kroner fra NORAD til videreføring av samarbeid med Muhimbili hospital i Dar es Salaam om styrking av spesialistutdanningen for leger i Tanzania.
Siden 2005 har vi hatt et nært forsknings- og undervisningssamarbeid med det velrenommerte Christian Medical College (CMC) i Sør-India. I 2006 har vi i samarbeid med CMC arbeidet med planleggingen av et to ukers kurs i Tropemedisin og parasittologi for 15 norske og 15 indiske leger som blir avholdt i januar 2007. Både norske, indiske og internasjonale kapasiteter innenfor sitt felt underviser. Samarbeidet og samhandlingen oppfattes som en styrking både av kompetansen til Kompetansesenteret i Bergen, og som et uvurderlig tilbud til norske leger som får kjennskap til tropesykdommer i et endemisk område.
Det har også vært avholdt obligatorisk kurs i parasittologi i Bergen.
I tillegg diverse undervisning lokalt og nasjonalt ca 100 timer.

**Forskning:**

- Prosjekter innenfor antibiotikaresistens, akutt udifferensiert feber, malaria og tuberkulose i samarbeid med Christian Medical College i India.

- Prosjekter innenfor septikemi og dødelighet hos barn, antibiotikaresistens og tuberkulose i samarbeid med Muhimbili hospital i Dar es Salaam i Tanzania.
- Prosjekter innenfor HIV og tuberkulose i samarbeid med Sør Afrika.
- Prosjekter innenfor Giardia forskning relatert til epidemien i Bergen i 2004 i samarbeid med allmennmedisinsk, nevrologisk og gastroenterologisk forskningsmiljø i Bergen.

**Undervisning av pasienter og pårørende:**
Kompetansesenteret har en egen hjemmeside med medisinsk informasjon til publikum og til helsepersonell. Helseopplysning innenfor tropemedisin skjer i form av klinisk oppfølging ved direkte pasientkontakt. Vi har ukentlig reisepoliklinikk som er annonsert via hjemmesiden og andre steder, der pasienter kan bestille time uten henvisning for reisemedisinsk rådgivning.

## Nøkkeltall 2006

- 2 årsverk
- Behandlede pasienter:
    - 5 fra Helse Sør
    - 280 fra Helse Vest
    - 5 fra Helse Øst
    - 5 fra Helse Midt-Norge
    - 5 fra Helse Nord

## Endringer i aktivitet i forhold til tidligere år

Vi har knyttet to nye deltidsstilling til Tropesenteret av leger med interesse og kompetanse innenfor tropemedisinsk forskning og klinisk medisin. Vi har også styrket bemanningen innenfor molekylærbiologisk forskning knyttet til prosjektene innenfor antibiotikaresistens i samarbeid med Tanzania og India. Økt forskning og kunnskap om klinisk tropemedisin vil kunne gi ringvirkninger som kommer land i Sør til gode, og vil samtidig øke kompetansen innenfor diagnostikk og behandling av innvandrere og reisende til Norge.

## Forskningsproduksjon

**5 vitenskapelige artikler publisert i 2006:**

Robertson LJ, Hermansen L, Gjerde BK, Strand E, Alvsvåg JO, Langeland N
"Application of genotyping during an extensive outbreak of waterborne giardiasis in Bergen, Norway, during autumn and winter 2004."
Appl Environ Microbiol. 2006;72(3):2212-7
PMID: 16517674

Nilsen A, Mwakagile D, Chalamila G, Langeland N, Matre R, Haarr L
"Demographic and behavioural factors in Tanzanian and Norwegian patients with sexually transmitted infections."
Acta Derm Venereol. 2006;86(4):320-8
PMID: 16874417

Kasubi MJ, Nilsen A, Marsden HS, Bergström T, Langeland N, Haarr L
"Prevalence of antibodies against herpes simplex virus types 1 and 2 in children and young people in an urban region in Tanzania."
J Clin Microbiol. 2006;44(8):2801-7
PMID: 16891495

Nygård K, Schimmer B, Søbstad Ø, Walde A, Tveit I, Langeland N, Hausken T, Aavitsland P
"A large community outbreak of waterborne giardiasis-delayed detection in a non-endemic urban area."
BMC Public Health. 2006;6:141
PMID: 16725025

Robertson LJ, Forberg T, Hermansen L, Gjerde BK, Alvsvåg JO, Langeland N
"Cryptosporidium parvum infections in Bergen, Norway, during an extensive outbreak of waterborne giardiasis in autumn and winter 2004."

Appl Environ Microbiol. 2006;72(3):2218-20
PMID: 16517675

## Faglige retningslinjer

Reisemedisinsk håndbok 2006, 2005

## Referansegruppe

Tore Lier (Lier Tore [Tore.Lier@unn.no]), Helse Nord
Bjørg Viggen (Bjorg.Viggen@stolav.no), Helse Midt-Norge
Ottar Hope (Ottar Hope [Ottar.Hope@HARALDSPLASS.NO]), Helse Vest
Oddbjørn Brubakk (brubakk.oddbjorn@ulleval.no), Helse Øst
Arvid Bjørneklett (Arvid Bjørneklett [arvid.bjorneklett@rikshospitalet.no]), Helse Sør

Årsrapporten skal forelegges referansegruppen.

Nasjonalt kompetansesenter NK-HB8:

# Nasjonalt kompetansesenter i vestibulære sykdommer

Ansvarlig: **Jan Olofsson** (olof@helse-bergen.no), Helse Bergen

---

**Kompetansesenteret forsker på og formidler kunnskap om vestibulære sykdommer, dvs. sykdommer i balanseorganet i det indre øret og dets forbindelser til hjernen. Det tilknyttede balanselaboratoriet tilbyr landets mest omfattende utredning av vertigopasienter, og ca 35 % av pasientene kommer fra andre helseregioner. I tillegg er senteret en viktig del av det dykkermedisinske miljøet i Bergen inkludert den uformelle landsfunksjonen for utredning av yrkesdykkere. Senteret utreder også majoriteten av norske pasienter med nyoppdagede akustikusnevrinomer. Senteret har tre pågående doktorgradsarbeider i tillegg til samarbeidsprosjekter med andre enheter. Ytterligere to prosjekter, et doktorgrads- og et mastergradsarbeid, planlegges påbegynt i 2007.**

**http://www.uib.no/med/ore/otoweb/**

## Beskrivelse av aktivitet 2006 i forhold til helseforetakenes fire hovedoppgaver

**Pasientbehandling:**
Antall pasienter utredet i 2006 var 792. Mer enn 200 av disse hadde akustikusnevrinom. 39 var tidligere nordsjødykkere. En nyhet i 2006 er at en stor del av pasientene har fått veiledning i vestibulær rehabilitering av vår nyansatte fysioterapeut, Anne Gro Trygsland. Noen av pasientene har også vært fulgt opp av fysioterapeut per telefon.

- ICD-10-koder: Z57.8, T70, D33.3, H80, H81, H82, H83, R42, A88.1

**Utdanning av helsepersonell:**
- Grunnutdanning (medisinerstudenter, fysioterapeuter): 94 timer
- Videreutdanning (assistentleger, fysioterapeuter): 57 timer
- Etterutdanning (leger, fysioterapeuter, manuelle terapeuter): 21 timer
- Veiledningsvirksomhet (leger og fysioterapeuter): 65 timer
- Veiledning i forskningsprosjekter er ikke medregnet.
- En nyhet i 2006 er at kompetansesenteret har fått innvilget midler fra Helse og rehabilitering til to prosjekter med oppstart i 2007. Prosjektene har som mål å hjelpe pasienter med svimmelhet til å få best mulig behandling der de bor. Virkemiddelet er informasjon til pasientene og legene som behandler dem via Internett og brosjyremateriell.

**Forskning:**
1. Goplen: To aksepterte artikler i 2006. To artikler samt doktoravhandling forventes ferdig 2007. Disputas planlegges vår 2008.
2. Wilhelmsen: To artikler innsendt i 2006. Fire forventes i 2007. Disputas planlegges vår 2008.
3. Trygsland: Mastergrad planlegges startet 2007: Prospektiv oppfølgningsstudie: Forløp av subjektive symptomer og objektiv balansefunksjon etter innleggelse for akutt vertigo.
4. Hvilen: Doktorgrad planlegges startet i 2007 i samarbeid med prof. Kenneth Hugdahl/fMRI-senteret: Effekt av kognitive oppgaver på objektiv balansefunksjon og fMRI.
5. Aasen: 3 artikler publisert. 1 forventes publisert i 2007.
6. Prosjekt "Ut med språket": Delprosjekt: Forhold mellom objektiv balanseforstyrrelse og utvikling av dysleksi hos barn.
7. Medisinsk særoppgave "Livskvalitet hos pasienter med Menières sykdom i Norge" fullført 2006, planlegges publisert.

8. Prosjekt "Vestibulært schwannom". Delprosjekt: Symptomer og vestibulær funksjon. 1 artikkel publisert i 2006.

**Undervisning av pasienter og pårørende:**
Kompetansesenteret har i 2006 kun drevet individuell undervisning og opplæring av pasienter og pårørende. Dette arbeidet har vært delt mellom leger og fysioterapeut. Senteret har imidlertid fått innvilget midler for 2007 til omfattende informasjonsprosjekt for pasienter og pårørende, se punkt 3 ovenfor.

## Nøkkeltall 2006

- 2,95 årsverk

**Kommentarer til nøkkeltall:**
ICD-10listen er ikke uttømmende.

## Endringer i aktivitet i forhold til tidligere år

På legesiden har det vært noe underbemanning i forbindelse med Nordahl sin overlegepermisjon høsten 2006. Han har likevel vært aktiv i faglige/administrative møter samt veiledningsoppgaver. Trygsland, og til en viss grad også Hvilen, har i 2006 vært bundet opp til drift og pasientundersøkelser ved Balanselaboratoriet. Disse to vil starte henholdsvis master- og doktorgradsarbeider i 2007. I 2006 ble det planlagt et kurs for helsepersonell i vertigobehandling (http://www.hib.no/aktuelt/konferanse/dokumenter/svimmelhet/), dette måtte dessverre utsettes pga sykdom. Det ble også søkt Helse og rehabilitering via Hørselshemmedes landsforbund om midler til igangsetting av et rehabiliteringsprosjekt, som ikke ble innvilget.

## Forskningsproduksjon

**1 vitenskapelige artikler publisert i 2006:**

Myrseth E, Møller P, Wentzel-Larsen T, Goplen F, Lund-Johansen M
"Untreated vestibular schwannomas: vertigo is a powerful predictor for health-related quality of life."
Neurosurgery. 2006;59(1):67-76; discussion 67-76
PMID: 16823302

**5 forskningspublikasjoner i 2006:**

Goplen F, Aasen T, Nordahl
"Postural control in a simulated saturation dive to 240 msw"
Akseptert november 2006: Undesea and Hyperbaric Medicine

Goplen F, Grønning M, Irgens Å, Sundal E, Nordahl SHG
"Vestibular symptoms and otoneurological findings in retired offshore divers"
Akseptert desember 2006: Aviation Space and Environmental Medicine

Møller P, Molvær OI, Goplen F, Nordahl SHG
"Kapittel 38: Otonevrologi. I Nevrologi og Nevrokirurgi, 4. utgave. Vett & Viten"
Ferdigstilt i 2006, forventes trykket

Wilhelmsen K, Ljunggren AE
"Co-ordination exercises in the treatment of cervical dizziness I Encyclopedic reference of pain 2006, editors in chief: Robert F. Schmidt and William D. Willis, Section editor: Bengt H. Sjölund"
2006

Skøien AK, Wilhelmsen K, Gjesdal S
"Occupational disability caused by dizziness and vertigo in Norway 1997-2002, a register-based prospective study"
Presentation at the Barany Society Meeting, Uppsala juni 2006

**4 pågående forskningsprosjekter ved funksjonen:**

Prosjektnr: 10510 (NSD)
Goplen F, Helse Bergen HF
"Doktorgradsprosjekt - Effekter av dykking på det indre øret"
Prosjektperiode: 2005 - 2007

Prosjektnr: 9710 (NSD)
Helland T, Helse Bergen HF
"Ut med språket!"
Prosjektperiode: 2003 - 2007

Prosjektnr: 13199-911056 (NSD / Helse Vest)
Lund-Johansen, Helse Bergen HF
"Vestibularisswannom - strålekniv eller kirurgi"
Prosjektperiode: 2001 - 2014
Forskningsprosjekt, Morten Lund-Johansen
Klinisk forskning, Oncogenesis & Cancer Research

Prosjektnr: 8766 (NSD)
Wilhelmsen K, Høgskolen i Bergen
"Doktorgradsprosjekt - Effekt av fysioterapi for pasienter med svimmelhet"
Prosjektperiode: 1999 - 2007

## Faglige retningslinjer

Nasjonale retningslinjer for utredning og behandling av Menières sykdom, 2006

## Referansegruppe

Sten Harris (sten.harris@rikshospitalet.no), Helse Øst
Thor Johannesen (thorasg@online.no), Helse Øst
Carsten Tjell (carsten.tjell@sshf.no), Helse Sør
Otto Inge Molvær (otto.molvar@ore.uib.no), Helse Vest
Krister Brantberg (krister.brantberg@karolinska.se), Helse Midt-Norge
Ole Vik (ole.vik@unn.no), Helse Nord

Årsrapporten skal forelegges referansegruppen.

Landsfunksjon L-HB1:

# Avansert brannskadebehandling

Ansvarlig: **Kari Lybak** (Kari.Lybak@helse-bergen.no), Helse Bergen

---

**Avansert brannskadebehandling er en totalbehandling av pasienten både med hensyn til fysiske skader, psykiske skader og planlegging av rehabilitering. Voksne pasienter som har over 20 % av kroppsoverflaten skadet og barn som har over 10 % skadet(1 % tilsvarer en håndflate)har behov for behandling i spesialavdeling. Pasienter som har dype skader i ansikt, hender og kjønnsorgan blir også henvist til behandling i Brannskadeavsnittet (BSA) selv om skadeoverflaten ikke er så stor som overfor angitt. Pasienter med andre store bløtvevsskader/ bløtvevsinfeksjoner blir også behandlet ved brannskadesenter og en del slike pasienter blir også behandlet ved BSA. Dette gjelder pasienter med Nekrotiserende Fasciitt og Tosisk Epidermal Nekrolyse. Disse pasientene krever også langvaring kirurgisk og intensivmedisinsk behandling i samarbeid med infeksjonsmedisinsk seksjon og Fysioterapiavdelingen ved sykehuset.**

## Beskrivelse av aktivitet 2006 i forhold til helseforetakenes fire hovedoppgaver

**Pasientbehandling:**
83 pasienter var behandlet i 2006. 48 pasienter hadde flammeskader og 25 pasienter hadde skoldingsskader. To pasienter hadde høyvoltskader, 5 hadde etseskader, en hadde nekrotiserende fasciitt og 2 hadde infektiøse hudreaksjoner. Det ble utført 35 operasjoner på 35 pasienter der skaden var mindre enn 10 % av kroppsoverflaten. På pasienter med større skader ble det utført varierende antall operasjoner. Det var særlig to pasienter med store brannskader (70 % og 76 % brannskade) som hadde behov for mange operasjoner og mye sårbehandling dette året. Hos den ene pasienten ble det gjennomført 31 operasjoner i Sentraloperasjonsavdeling og 117 sårstell på Brannskadeavsnittet. Pasientbehandlingen i BSA har i 2006 funnet sted i nyoppussede lokaler. Ombyggingen har medført bedre arbeidsforhold for personale og enklere sårstellsprosedyrer for pasientene. Oppfølgning av pasienter finner sted med regelmessige poliklinikker 1 til 2 ganger pr. mnd. Arrforhold og sårstatus kontrolleres og behandles.

- ICD-10-koder: T31.0, T31.1, T31.2, T31.3, T31.4, T31.5, T31.6, T31.7,T31.8

**Utdanning av helsepersonell:**
BSA har tradisjonelt tatt i mot hospitanter fra forskjellige sykehus i Norge. Det var også tilfelle i 2006. Dette året ble det også tatt i mot 4 sykepleiere fra Island som hospitanter. Leger som tjenestegjør i Sjøforsvaret hospiterer ved BSA. Sykepleiere, fysioterapeuter og leger holder forelesninger ved forskjellige sykehus i landet. En lege og en sykepleier holdt foredrag på Nordisk Sårlækings Forum sitt møte i Stockholm i mai. I tiden 22.-24 november ble det holdt tverrfaglig kurs i brannskadebehandling ved Haukeland Universitetssjukehus med 71 deltagere. Spesialutdannede intensivsykepleiere får opplæring i brannskadebehandling. Leger fra Kirurgisk serviceklinikk (Anestesiavdelingen) og Plastikkirurgisk avdeling underviser medisinerstudenter med forelesninger, klinikker og visitter. Leger som er under utdanning i Anestesi og Plastikkirurgi har tjeneste ved BSA. Leger fra Ethiopia hospiterer som ledd i utdanningen for å bli rekonstruksjonskirurger i hjemlandet.

**Forskning:**
Forskningsprosjektet "Transplantation of cultured human epidermal- and dermal cells using microcarriers. In vivo and in vitro studies of a novel method to improve treatment of extensive burn injuries and chronic wounds" fortsetter med dyreeksperimentelle studier. Resultater er presentert i faglige fora, konf. forskningspublikasjoner.

Livskvalitetsstudier etter brannskader fortsetter og en artikkel om dette emnet er publisert i 2006, konf. publikasjoner.

Det er etablert forskningsprosjekt for å registrere alle barn med brannskader i Bergen i et år fra 1. januar 2007. Prosjektet er godkjent i Regional Etisk Komité og registrert i Norsk Samfunnsvitenskapelig Datatjeneste (NSD). Risikofaktorer med hensyn til barnebrannskader skal registreres sammen med utbredelse av skade og behandling som ble gitt. Det er i samme prosjektet planlagt å følge opp disse barna etter 5 og 10 år og på den måten studere livskvalitet hos barn som får brannskader.

**Undervisning av pasienter og pårørende:**
Pasienter får opplæring om opptrening og rehabilitering i forbindelse med primærbehandlingen ved BSA. Dette blir fulgt opp ved polikliniske kontroller.
I de tilfelle der det er barn som er skadet får foreldre informasjon og opplæring om de problemstillingene som kan oppstå i slike tilfelle. I noen tilfelle er det behov for kontakt med barnepsykiater ved BSA. Både primærhelsetjeneste med fastlege og hjemmesykepleier blir kontaktet for at oppfølgning og rehabilitering av pasientene skal bli best mulig. Det er etablert god kontakt med pasientforeningen for brannskadde. Foreningen har også engasjert seg i opplæringstiltak for brannskadde i samarbeid med BSA. "Burn Camp" for barn ble arrangert i Bergen 2006. Barn som har vært utsatt for brannskader deltok. De fikk opplæring i å mestre både fysiske og psykiske problemer som de har fått etter brannskaden i et trygt og stimulerende miljø. Det er gode tilbakemeldinger både fra barn og frivillig helsepersonell som var på disse samlingene.

## Nøkkeltall 2006

- 50 årsverk
- Behandlede pasienter:
    - 11 fra Helse Sør
    - 42 fra Helse Vest
    - 17 fra Helse Øst
    - 5 fra Helse Midt-Norge
    - 6 fra Helse Nord

**Kommentarer til nøkkeltall:**
Fra Helse Sør var der 11 pasienter med flammeskader.
Helse Øst hadde 9 flammeskader, 7 skoldingsskader og en pasient med annen bløtvevsskade. Fra Helse Vest var der også 4 pasienter med etseskader og 2 pasienter med andre alvorlige bløtvesskader og to med elektriske skader. Helse Midt-Norge hadde 3 pasienter med flammeskader, en med skoldingsskade og en med etseskade. Det var 3 pasienter med utenlandsk adresse og to hadde flammeskader og en elektrisk skade.

## Endringer i aktivitet i forhold til tidligere år

I 2006 var det innlagt 83 pasienter med brannskader eller andre bløtvevskader. I forbindelse med flyulykken på Stord 10. oktober ble 5 pasienter innlagt Brannskadeavsnittet. For å få plass til disse måtte andre pasienter flytte til Plastikkirurgisk sengepost som ledd i katastrofeberedskapen. Også i 2006 var der flest pasienter med flammeskader med til sammen 48. 25 pasienter var innlagt med skoldingsskader og de aller fleste var små barn.  2 pasienter hadde elektriske skader, 5 hadde etseskader og 2 hadde andre hudskader.

# Forskningsproduksjon

## 1 vitenskapelige artikler publisert i 2006:

Moi AL, Wentzel-Larsen T, Salemark L, Wahl AK, Hanestad BR
"Impaired generic health status but perception of good quality of life in survivors of burn injury."
J Trauma. 2006;61(4):961-8; discussion 968-9
PMID: 17033569

## 4 forskningspublikasjoner i 2006:

Birgisson A
"Employing human keratinocytes cultured on macro porous gelatin spheres to treat full thickness wounds: an in vivo study on athymic rats."
Abstract: Congress of Central European for Burns, Kosice, Slovakia

Birgisson A
"Transplantation of acellular dermis and keratinocytes cultured on porous biodegradable microcarriers into full-thickness skin injuries in nude rats."
Abstract: XXXIst Congress of the Scandinavian Association of Plastic Surgeons.

Birgisson A, Gustafsson CJ, Junker J, Salemark L, Kratz G, Johnson
"Transplantation of acellular dermis and kerationcytes cultured on porous biodegradable microcarriers into full-thickness skin injuries in nude rats."
Abstrakt: Vitenskapelige forhandlinger: De Norske Kirurgiske Foreninger

Vindenes H og Refsum S
"Brannskader"
Barnekirurgi, 2. utgave Forlaget Vett & Viten A/S, ISBN 10: 82-412-0632-1

## 3 pågående forskningsprosjekter ved funksjonen:

Prosjektnr: Ikke registrert (NSD)
Birgisson A, Universitetet i Bergen
"Transplanttion of cultured human epidermal- and dermal cells using microcarriers. In vivo and in vitro studies of a novel method to improve treatment of extensive burn injuries and chronic wounds."
Prosjektperiode: 2004 - 2007

Prosjektnr: Ikke registrert (NSD)
Moi A, Universitetet i Bergen
"Livskvalitet hos norske brannskadepasienter"
Prosjektperiode: 2004 - 2007

Prosjektnr: 15874 (NSD)
Vindenes H, Helse Bergen HF
"Registrering av brannskader hos barn i Bergen 2007"
Prosjektperiode: 2006 – 2008

# Faglige retningslinjer

Metodebok for brannskadebehandling, 2004
LEGEVAKT-håndboken. 3. utgave, Gyldendal, Akademisk, Brannskader, 2005, 2005
Barnekirurgi, 2.utgave. Brannskader, Forlaget Vett og Viten, 2006, 2006

Landsfunksjon L-HB3:

# Behandling med keratoprotese

Ansvarlig: **Eyvind Rødahl** (erod@helse-bergen.no), Helse Bergen

---

**Innsetting av "kikkert" gjennom hornhinnen. Forutsetter en fungerende netthinne i øyne med helt uklar hornhinne og hvor hornhinnetransplantasjon ikke har mulighet til å lykkes. Utføres bare hos pasienter hvor begge øyne er "blinde" på grunn av hornhinneskaden / hornhinnesykdommen.**

## Beskrivelse av aktivitet 2006 i forhold til helseforetakenes fire hovedoppgaver

**Pasientbehandling:**
Vi har hatt én pasient fra Sverige som er keratoproteseoperert hos oss til kontroll. Ingen nye keratoproteseoperasjoner er utført

- ICD-10-koder: H17.8

## Nøkkeltall 2006

- 0 årsverk

## Endringer i aktivitet i forhold til tidligere år

Avdelingen er fortsatt eneste senter for keratoproteser i Norge og Sverige. Behovet for denne type inngrep er imidlertid meget begrenset, og har avtatt de senere årene. Dette skyldes at medisinsk primærbehandling har blitt bedre og at dobbeltsidige, alvorlige etseskader er blitt sjeldnere.

Landsfunksjon L-HB4:

# Strålekniv

Ansvarlig: **Erling Myrseth** (ermy@helse-bergen.no), Helse Bergen

---

**Strålekniven er en strålemaskin som sender inntil 201 coboltstråler lokalisert i en "sfære" mot et definert målpunkt i hjernen. Med en stereotaktisk ramme festet til hodet gjøres en målpunktbestemmelse ved hjelp av CT eller MR. Et dataprogram benyttes så til å beregne strålefeltets form og størrelse, samt strålemengde til målpunktets senter (maximaldose) og ytterkant (periferidose). På denne måten oppnår man en høy stråledose til lesjonen som skal bestråles, samtidig som strålemengden til omkringliggende vev blir liten. Behandlingen gis som en engangsbestråling. Fraksjonering eller rebestråling blir således ikke benyttet ved denne metoden.**

## Beskrivelse av aktivitet 2006 i forhold til helseforetakenes fire hovedoppgaver

**Pasientbehandling:**
Pasientene blir alle vurdert etter henvisning og derpå gjøres en prioritering i henhold til hvor raskt pasienten skal behandles. Pasientene får så tilsendt brev om hvorledes behandlingen foregår og hvilke resultater som kan forventes osv. Alle pasienter blir fulgt opp med røntgenundersøkelse og et klinisk oppfølgingsopplegg beroende på diagnose.

- ICD-10-koder: D33.3, D32, D35.2, C 71, C79.3, Q28.2

**Utdanning av helsepersonell:**
Det utdannes kontinuerlig leger ved avdelingen som kan foreta behandlingen. To sykepleiere har sitt daglige virke tilknyttet strålekniven. Ytterligere to er under opplæring.

**Forskning:**
Det er i gang en retrospektiv undersøkelse av pasienter behandlet for maligne gliom, meningeom, metastaser og karmalformasjoner

**Undervisning av pasienter og pårørende:**
I forbindelse med innleggelse får pasientene muntlig informasjon i tillegg til den informasjon de har fått tilsendt per post.

## Nøkkeltall 2006

- 4 årsverk
- Behandlede pasienter:
    - 54 fra Helse Sør
    - 101 fra Helse Vest
    - 30 fra Helse Øst
    - 44 fra Helse Midt-Norge
    - 20 fra Helse Nord

## Endringer i aktivitet i forhold til tidligere år

Noe færre pasienter søkt til behandling i november 06 i forhold til november 05

# Forskningsproduksjon

## 1 vitenskapelige artikler publisert i 2006:

Thorsen F, Enger Oyvind, Wang J, Bjerkvig R, Pedersen PH
"Human glioblastoma biopsy spheroids xenografted into the nude rat brain show growth inhibition after stereotactic radiosurgery."
J Neurooncol. 2006
PMID: 16955221

## 1 pågående forskningsprosjekter ved funksjonen:

Prosjektnr: 12377-911210 (NSD / Helse Vest)
Paal-Henning Pedersen, Helse Bergen HF
"Resultat av stråleknivsbehandling for intrakranielle svulster og karmalformasjoner"
Prosjektperiode: 2000 - 2009
Forskningsprosjekt, Frits Allan Thorsen
Grunnforskning, Oncogenesis & Cancer Research

Flerregional funksjon F-HB5:

# Behandling av barn med leppe-kjeve-ganespalte

Ansvarlig: **Kari Lybak** (Kari.Lybak@helse-bergen.no), Helse Bergen

---

**Behandling av barn med leppe-kjeve-ganespalte (LKG) skal i Norge foregå ved Haukeland og Rikshospitalet og det vises til rundskriv I-19/2003. Disse to sentra har lang tradisjon i behandling av barn med spalter. Barn som henvises til behandling blir innen en mnd. innkalt til undersøkelse. Samtidig får foreldre informasjon om LKG generelt og om behandlingen som skal gjennomføres for deres barn. Barna blir undersøkt av plastikkirurg og det lages behandlingsplan helt frem til voksen alder. Behandlingsprotokollene følger internasjonalt anerkjente prinsipper med plastikkirurg, kjeveortoped, logoped og øre-nese-halslege som de faste representantene i behandlingsteamet. Barna blir fulgt med regelmessige kontroller og nødvendig behandling blir satt i verk ut fra barna sin vekst og utvikling. Langtidsresultater registres og evalueres. Behandlingsresultat vurderes i forhold til andre behandlingsteam. Protokoller endres når total resultatet indikerer at behandlingsresultat kan bedres.**

## Beskrivelse av aktivitet 2006 i forhold til helseforetakenes fire hovedoppgaver

**Pasientbehandling:**
Behandling av barn med LKG foregår fra første informasjonsmøte om lag en mnd. etter fødsel og til 18-20 års alder. I 2006 ble 12 barn med leppespalte, 64 barn med leppe-kjeve-ganespalte og 29 barn med ganespalte operert. 23 barn med primæroperasjon i leppen ble operert og hospitalisert ved Barneklinikken. Plastikkirurger hadde 221 konsultasjoner og Kjeveortopedene hadde 1240 konsultasjoner/behandlinger i forbindelse med LKG-pasienter. Det ble gjennomført fellesklinikk for 40 pasienter i april og 62 pasienter i oktober. 16 pasienter hadde 20 års kontroll som ledd i langtidsoppfølgning. Logopedene hadde 390 konsultasjoner/behandlinger. De besøkte barnehager/skoler rundt i landet der det er barn med LKG, behandlet ved spalteteamet i Bergen. Øre-nese-halsleger undersøkte barna når de fikk ganeoperasjon og i forbindelse med talevurdering. 60 barn fikk talevurdering med fellesundersøkelse av plastikkirurg, øre-nese-halslege og logoped. Noen av disse pasientene hadde Di George Syndrom.

- ICD-10-koder: Q36,9, Q37,0, Q37,1, Q 37,4, Q 37,5, Q35,1, Q 35,3, Q35,5, Q35,9, R49,2, D 82,1

**Utdanning av helsepersonell:**
- Logopeder gir informasjon til personale i barnehager og skoler i forbindelse med LKG. Øre-nese-hals leger i teamet har jevnlig kontakt med andre Ø-N-H avdelinger som deltar i behandlingen av barn med LKG.
- Kjeveortopeder har kontakt med lokale kjeveortopeder og diskuterer individuelle behandlingsplaner for LKG-pasienter. De har forelesninger for tannleger som spesialiserer seg i faget og har også kurs i Etiopia. Plastikkirurger underviser sykepleiere og medisinerstudenter om LKG behandling. Tannleger som spesialiserer seg i oral kirurgi hospiterer ved Plastikkirurgisk avdeling og får undervisning om LKG-behandling. Kjeveortoped og plastikkirurg holdt forelesninger om LKG og behandling på "Nordisk kurs om medfødte misdannelser" ved Universitetet i Bergen i april. 50 leger fra de nordiske land deltok.
- Ved Norcleft møte ble behandlingspersonell i Oslo og Bergens teamet gitt undervisning om utredning og behandling av barn med Di George Syndrom.

**Forskning:**
Fra materialet i Svangerskap-arv og miljø studien (SAM) gjennomføres det videre undersøkelser. Reduksjon i forekomst av spalter i leppe er vist ved bruk av folat før og i de første mnd. av svangerskapet. Dette arbeidet er akseptert for publikasjon. Det er vist at røyking hos mor tidlig i svangerskapet er med å øke forekomst av spalter i leppe. Registrering av barn med LKG i Fødselsregisteret og innsamlet klinisk materiale danner grunnlag for beskrivelse av alle typer og antall spalter i Norge i perioden 67-98, se under publikasjoner. Forekomst av delesjon i kromosom 22Q11 på materialet samlet inn i SAM er undersøkt og akseptert for publikasjon. Dette arbeidet ble også presentert på De vitenskapelige forhandliger i Kirurgisk Forenings, Høstmøte 2006. Det arbeides med planlegging av studie om LKG i Nord-Russland etter samme modell som SAM studien ble utført etter i Norge. Kjeveortopedene gjennomfører studie av ansiktsmorfologien hos barn med enkeltsidige LKG.

**Undervisning av pasienter og pårørende:**
Kjeveortoped og plastikkirurg holdt forelesninger på møte i Bergen 21.-23. april arrangert av foreldreforeningen til barn med LKG. Det ble holdt foredrag både på norsk og engelsk siden dette møte også hadde utenlandske foreldrerepresentanter. Det ble holdt informasjonsmøte for 37 foreldrepar som var henvist til Bergensteamet i 2006. Foreldrene fikk skissert en plan for behandlingen som var aktuell for deres barn. Barna var henvist fra Helse-Nord, (2), Helse Midt-Norge, (10) og Helse Vest, (25). I forbindelse med Fellesundersøkelse av barn som har talevansker ble det gitt undervisning og opplæring til barn og foreldre. Barna er da oftest mist 4 år. Ved Fellesundersøkelser når barna er 6 og 15 år blir både barn og foreldre gitt undervisning og opplæring om forskjellige sider av spaltebehandlingen som er aktuell i deres tilfelle. Denne undervisningen blir gitt av plastikkirurg, øre-nese-hals lege, kjeveortoped og logoped ut fra en individuell vurdering.

## Nøkkeltall 2006

- 30 årsverk
- Behandlede pasienter:
    - 25 fra Helse Vest
    - 10 fra Helse Midt-Norge
    - 2 fra Helse Nord

**Kommentarer til nøkkeltall:**
Nøkkeltallene som er ført opp gjelder kun nye pasienter for 2006. Det er ikke oppgitt hvor mange pasienter og hvor de kommer fra som ellers er til oppfølgning og behandling.
Undersøkelser av forekomst av LKG i Norge har vist at folat kan redusere antallet pasienter med spalter i leppe.

## Endringer i aktivitet i forhold til tidligere år

Det er behov for lagtidsoppfølgning av visse typer LKG til de er minst 20 år. Dette blir gjort for de aktuelle pasientene. Nødvendig behandling blir skissert i samarbeid med spalteteamet og kjevekirurgisk avdeling på sykehuset.

## Forskningsproduksjon

**2 forskningspublikasjoner i 2006:**

Sivertsen Å, Wilcox A, Johnson GE, Åbyholm F, Vindenes H
"prevalence of major anatomic variations in oral clefts"
Abstrakt: Vitenskapelige forhandlinger, De Norske Kirurgiske Foreninger,2006

Sivertsen Å, Lie RT, Wilcox A, Åbyholm F, Vindenes H, Haukanes BI, Houge G
"Prevalence of duplications and deletions of the 22Q11 Di George syndrome region in a population-based sample of infants with cleft palate"
Abstrakt: Vitenskapelige forhandlinger, De Norske Kirurgiske Foreninger, 2006

**3 pågående forskningsprosjekter ved funksjonen:**

Prosjektnr: Ikke registrert (NSD)
Holmefjord Andres, Annen institusjon
"Avgjørende karakteristika for å registrere en produsert språklyd som plosiv eller nasal"
Prosjektperiode: 2004 - 2007

Prosjektnr: Ikke registrert (NSD)
Sivertsen Å, Universitetet i Bergen
"Medikamentbruk i svangerskapet og risiko for utvikling av leppe-kjeve-ganespalter"
Prosjektperiode: 2004 - 2007

Prosjektnr: Ikke registrert (NSD)
Tindlud R, Annen institusjon
"Facial morphology of unilateral cleft lip and palate at age 6 and 15 years."
Prosjektperiode: 2005 - 2007

## Kvalitetsregistre

Behandling av barn med LKG, etablert i 1999

Flerregional funksjon F-HB1:

# Cochlea implantat – behandling av voksne

Ansvarlig: **Jan Olofsson** (olof@helse-bergen.no), Helse Bergen

---

**Innlegging av elektronikk og elektroder i sneglehuset slik at døve kan få hørsel**

## Beskrivelse av aktivitet 2006 i forhold til helseforetakenes fire hovedoppgaver

**Pasientbehandling:**
27 opererte og 167 etterkontroller/justeringer

- ICD-10-koder: H71 tom H95, mest H91.9

**Forskning:**
2 Prosjekter under forberedelse, ett om vestibulær funksjon, ett om livskvalitet i samarbeide med NTNU. Begge prosjekter startes i 2007.

**Undervisning av pasienter og pårørende:**
Kurs for prospektive pasienter og pårørende i september.

## Nøkkeltall 2006

- 2 årsverk
- Behandlede pasienter:
    - 1 fra Helse Sør
    - 21 fra Helse Vest
    - 3 fra Helse Øst
    - 2 fra Helse Nord

## Endringer i aktivitet i forhold til tidligere år

De 14 siste ble tatt mot slutten av året og ble kjørt som prosjekt pga manglende økonomisk avklaring tidligere på året. Det er viktig at økonomi/antall implantater avklares tidligst mulig for kostnadseffektiv planlegning av behandlingen.

Flerregional funksjon F-HB2:

# Episkleral brachyterapi

Ansvarlig: **Eyvind Rødahl** (erod@helse-bergen.no), Helse Bergen

---

**Episkleral brachyterapi er en lokal bestråling av øyesvulster. Teknikken benyttes vanligvis til behandling av bakre uveale melanomer (lokalisert til corpus ciliare eller choroidea), men kan også brukes til å behandle melanomer i conjunctiva og andre svulster i øyet.**
**Vi benytter frø av radioaktivt jod (I-125) som legges inn i en liten gullplate. Denne platen sutureres til sclera nøyaktig svarende til det området hvor svulsten er lokalisert innvendig i øyet. Den nødvendige stråledosen beregnes på forhånd, og er bl.a. avhengig av svulstens størrelse og lokalisasjon. Etter noen dagers bestråling fjernes gullplaten fra øyet, og pasientene fortsetter med regelmessige, halvårlige kontroller ved Øyeavdelingens poliklinikk. Man vurderer da regresjon av tumor og kontrollerer pasienten mht. synsfunksjon, strålerelaterte komplikasjoner og evt. metastasering.**

## Beskrivelse av aktivitet 2006 i forhold til helseforetakenes fire hovedoppgaver

**Pasientbehandling:**
I 2006 ble til sammen 10 pasienter innlagt og utredet for bakre uvealt melanom ved Øyeavdelingen, Haukeland Universitetssykehus. Etter omfattende utredning ble 5 av disse pasientene behandlet med episkleral brachyterapi. De øvrige pasientene ble operert med enukleasjon eller fulgt videre med annen behandling/observasjon. Vi har siden 1993 behandlet 64 pasienter med episkleral brachyterapi, og flertallet av disse går til regelmessige kontroller ved Øyeavdelingens poliklinikk. I løpet av 2006 ble det også utført 68 polikliniske konsultasjoner av pasienter behandlet for bakre uvealt melanom, og et stort antall konsultasjoner for pasienter henvist pga. mistanke om melanom eller annen intraokulær tumor.

- ICD-10-koder: C69.3, C69.4, C69.2, C69.9, C69.0,

**Utdanning av helsepersonell:**
Det skjer en fortløpende undervisning av ulike grupper helsepersonell (leger, fysikere og pleiepersonale) når det gjelder behandling av pasienter med maligne øyesvulster generelt og episkleral brachyterapi spesielt. Vi har som målsetting at det alltid skal være tilgjengelig personale både ved Øyeavdelingen og ved Avdeling for kreftbehandling og medisinsk fysikk, som har den nødvendige kunnskap og erfaring til å kunne gjennomføre episkleral brachyterapi.

**Forskning:**
Ved sykehuset foregår det en kontinuerlig registrering av behandlingsresultatene for denne pasientgruppen. Leger som er involvert i behandlingen har i løpet av 2006 holdt foredrag ved to nasjonale møter og en internasjonal konferanse om emnet. I løpet av høsten 2005 har vi, med støtte fra Kreftforeningen, gjennomført en retrospektiv studie av samtlige pasienter som har blitt behandlet med episkleral brachyterapi eller enukleasjon ved Haukeland Universitetssykehus fra 1993. Data fra denne undersøkelsen har gitt verdifull informasjon om våre behandlingsresultater etter brachyterapi (synsfunksjon, komplikasjoner, overlevelse etc.) samt generelle data når det gjelder uveale melanomer og insidens av tilstanden i vår region.

**Undervisning av pasienter og pårørende:**
Før episkleral brachyterapi legger vi vekt på å gi grundig informasjon både når det gjelder prognose, ulike behandlingsalternativer og den praktiske gjennomføringen av brachyterapi. Informasjonen blir gitt til pasient og pårørende både av øyelege og onkolog.

## Nøkkeltall 2006

- 0,3 årsverk
- Behandlede pasienter:
    - 5 fra Helse Vest

## Forskningsproduksjon

**1 forskningspublikasjoner i 2006:**

Krohn J, Frøystein T, Dahl O
"Posterior uveal melanoma. Distribution of initiation sites and patterns of tumour extent in the ocular fundus"
Abstract. Combined Meeting Club Jules Gonin and The retina Society, Cape Town, Sør-Arfika, 15.-20. oktober 2006

**2 pågående forskningsprosjekter ved funksjonen:**

Prosjektnr: 15846 (NSD)
Krohn J, Helse Bergen HF
"Lokalisasjon og utbredelse av choroidale nævi og andre pigmenterte lesjoner i øyebunnen"
Prosjektperiode: 2006 - 2008

Prosjektnr: 12045 (NSD)
Krohn J, Helse Bergen HF
"Choroidalt malignt melanom - en retrospektiv undersøkelse av pasienter behandlet med episcleral brachyterapi eller enukleasjon ved Haukeland Universitetssykehus i perioden 1993 til 2003"
Prosjektperiode: 2005 - 2006

Flerregional funksjon F-HB4:

# Intersex

Ansvarlig: **Robert Bjerknes** (bjer@helse-bergen.no), Helse Bergen

---

**Intersextilstander omfatter først og fremst barn der det ved fødsel er vanskelig å fastslå barnets kjønn, men også barn som har normal genital fenotype og der symptomer på feil i kjønnsdifferensieringen først debuterer senere, for eksempel ved pubertet. Det er en svært belastende for foreldre å få et barn der kjønnet er uklart. I tillegg kan genitale misdannelser være assosiert med binyrebarksvikt, noe som udiagnostisert og ubehandlet kan være livstruende for barnet. Det er derfor nødvendig med rask, strukturert og multidisiplinær utredning. Behandling og oppfølging vil i de fleste tilfeller gå helt til voksenalder. Det er opprettet fast samarbeid i et team, koordinert av barnelege. Her inngår to barneleger, to plastikkirurger og to barnepsykiatere. I tillegg er det etablert samarbeid med genetiker, urolog, gynekolog. Behandlingen inkluderer i mange tilfeller meget spesialisert kirurgi. Det er derfor opprettet nær samarbeid med fagmiljø i utlandet, bl.a. i Paris.**

## Beskrivelse av aktivitet 2006 i forhold til helseforetakenes fire hovedoppgaver

**Pasientbehandling:**
Hoveddelen av virksomheten i 2006 har som de siste år vært klinisk virksomhet. Til sammen 78 pasienter er behandlet. Det har vært utført 76 polikliniske konsultasjoner på til sammen 48 pasienter, 43 pasienter har vært innlagt til utredning og ulike former for behandling, og 10 pasienter er blitt operert. Det er i hovedsak tverrfaglige konsultasjoner. Tilstandene er spredt over hele diagnosespekteret. Dog dominerer adrenogenitale syndromer innenfor den medisinske behandling og oppfølging, mens alvorlige hypospaditilstander dominerer innenfor den kirurgiske virksomhet.

- ICD-10-koder: E25, E29.1, E34.5, Q50, Q51, Q52.0, Q52.1, Q52.4, Q52.6-9, Q54.2-9, Q55, Q56, Q64.1, Q96.3 og Q96.4, Q97, Q98, Q99.0, Q99.1, Z00.4 og Z73.3

**Utdanning av helsepersonell:**
1) Kurs: Det er i 2006 arrangert to kurs der undervisning om intersextilstander har vært en viktig del. Det er Nordisk kurs i plastikkirurgi (24.-27.april, 2006, Bergen; 4 timer) og spesialistutdanningskurs Pediatrisk endokrinologi (B-21978; 27.november-1.desember, 2006; 5 timer). I tillegg er det holdt enkeltforelesninger på andre utdanningskurs og seminarer (4 timer)

2) Utdanningsprogram: 2.1: Kompetanseoverføring og utdanning i intersexkirurgi, Russland: Som de siste år er det som ledd i Barentsprogrammet gitt forelesninger og operert pasienter med intersextilstander i Arkhangelsk, Russland i september og desember, 2006. 2.2. Utdannelsesprogram i plastisk- og rekonstruktiv kirurgi, Etiopia: Som ledd i dette er det gitt forelesninger og praktisk undervisning i bl.a. intersexkirurgi. Deltagelse fra Bergen i to perioder på to uker hver. Programmet er nå formelt overtatt av Universitetet i Addis Abeba, men finansieres fortsatt fra Norge. Kandidatene er også tilknyttet Helse Bergen.

**Forskning:**
1) Det er i 2006 startet et forberedende arbeid med tanke på å få etablert et landsdekkende register for hypospadier i Norge. Det er avholdt møter der alle fagmiljøene i landet var representert, og det er en felles målsetning om å få dette til.
2) Deltagelse i Europeisk multisenterstudie av prenatal dexamethasonbehandling ved adrenogenitalt syndrom pga. 21-hydroksylasesvikt.

**Undervisning av pasienter og pårørende:**
- Det gis ved alle innleggelser pasient og foreldreopplæring. I tillegg er en rekke av de polikliniske konsultasjonene tverrfaglige, og å følge opp og videreføre informasjonen som er gitt ved tidligere kontakter. Det er videre holdt innlegg og forelesninger for foreldreforeninger i 2006 (3 timer).

## Nøkkeltall 2006

- 1 årsverk
- Behandlede pasienter:
    - 2 fra Helse Sør
    - 56 fra Helse Vest
    - 1 fra Helse Øst
    - 10 fra Helse Midt-Norge
    - 9 fra Helse Nord

**Kommentarer til nøkkeltall:**

1. Inkluderte pasienter og diagnosekoder: Som tidligere år har vi ikke rapportert penile og glandulære hypospadier (hhv. Q54.0 og Q54.1) uten kjent årsak og behandlingen av disse som en del av intersexvirksomheten, selv om milde former for f.eks. androgensinsensitivitet og gonadedysgenesier kan presentere seg slik. Det samme gjelder for testisretensjon (Q53), der testisretensjon av ukjent årsak ikke er rapportert, selv om dette er et underviriliseringstegn som kan være knyttet til udiagnostisert intersextilstand.
2. Årsverksbruk. Det er vanskelig å gi et samlet estimat over årsverksbruk, siden innsatsen er så spredt på mange fagfolk, og på konsultasjoner og aktivitet gjennom hele året. Trolig er årsverksbruken underestimert.
3. Regional spredning: Det relativt lave antallet pasienter fra de andre helseregionene avspeiler at vi i svært stor grad baserer oss på at kontroller gjennom barnealder foregår på lokal barneavdeling. Dermed kan informasjon utveksles mellom fagfolk, og pasient og familie kun reise til Bergen når det er medisinsk nødvendig. Det er et meget godt samarbeid med de andre avdelingene.

## Endringer i aktivitet i forhold til tidligere år

I hovedsak er aktiviteten uendret de siste år. Økningen i antall konsultasjoner fra fjoråret skyldes bedre registreringsrutiner for den kirurgirelaterte aktiviteten, som åpenbart er blitt underrapportert i mange år.

## Forskningsproduksjon

**2 forskningspublikasjoner i 2006:**

Bjerknes R
"Forstyrrelser i den somatiske kjønnsdifferensieringen: Nomenklatur og klassifikasjon"
Pediatrisk Endokrinologi 2006;20:48-51.

Shiryayev N, Gravem PE, Sibileva E, Markov N
"Diagnosis and operative correction of disorders of sexual differentiation"
Detskaya Khirurgiya (Russ: Pediatric Surgery) 2006;2:32-8.

Flerregional funksjon F-HB6:

# Kateterbasert ablasjonsbehandling av hjertearytmier

Ansvarlig: **Jan Erik Nordrehaug** (jan.erik.nordrehaug@helse-bergen.no), Helse Bergen

---

**Flere typer hjertearytmi kan behandles med kateterbasert radiobølgeenergi eller fryseteknikk. Fra 1991 har Haukeland Universitetssykehus utført slik behandling på >3000 pasienter. De siste 3-4 år har søknader om ablasjonsbehandling av atrieflimmer utgjort 50 % av ventelisten og en får henvendelser fra alle helseregioner.**

**http://www.helse-bergen.no/avd/hjerte/**

## Beskrivelse av aktivitet 2006 i forhold til helseforetakenes fire hovedoppgaver

**Pasientbehandling:**
Omkring 400 pasienter er behandlet med kateterbasert ablasjon av hjertearytmi hvorav ca 40 % har vært behandlet for atrieflimmer. Pasienter følges av HUS i eget lokalområde, øvrige pasienter følges av henvisende instans i egen region.

- ICD-10-koder: I48, I47.1, I47.2

**Utdanning av helsepersonell:**
En har hatt i invasiv opplæring 2 leger. En er stipendiat ved Helse og Rehabilitering. En av avdelingens øvrige leger vil gå fast inn i virksomheten fra 2007. Vintermøtet NCS Lillehammer Jan 2006, HRS (Heart Rhythm Society) Boston mai 2006, Cardiostim Nice juni 2006. Kurs ved avdelingen om kateterbasert kartlegging med deltagere fra 4 helseregioner.

**Forskning:**
Se vedlagt oversikt over registrerte prosjekter og titler på innsendte abstracts.

**Undervisning av pasienter og pårørende:**
Informasjonsmateriell til pasienter og pårørende oppdateres fortløpende.

## Nøkkeltall 2006

- 4 årsverk
- Behandlede pasienter:
    - 19 fra Helse Sør
    - 286 fra Helse Vest
    - 21 fra Helse Øst
    - 14 fra Helse Midt-Norge
    - 21 fra Helse Nord

**Kommentarer til nøkkeltall:**
Kateterbehandling av hjertearytmi utføres i forskjellig omfang ved alle 5 regionsykehus. Ansvaret er regionalisert, men kompliserte pasienter blir henvist fra øvrige regioner spesielt innfor I48 atrieflimmer, I47.2 ventrikkeltakykardi og for cryoablasjon (frysing) av unormale baner ved hjertets ledningssystem og ved arytmi hos barn. Dette skyldes at kompetansen er størst på spesielle problemstillinger ved HUS.

## Endringer i aktivitet i forhold til tidligere år

En har omkring 10 % økning i antall behandlede atrieflimmer pasienter noe som er uttrykk for en økende antall søknader til avdelingen med denne problemstilling. Prosedyrene ved atrieflimmer er mer ressurskrevende en ved de øvrige arytmiformer. Ny programvare for bedre elektrisk kartlegging av hjerterytmer ved kateterbehandling er tatt i bruk i 2006 (NavX). Det er påstartet utbygging av laboratorium for magnetbasert kateterstyring (Stereotaxis) ved ablasjonsbehandling av arytmi, noe som vil redusere røntgeneksponering for personalet og gi nye forskningsmuligheter. Ustyret blir det første i Norge og de 2. i Skandinavia.

## Forskningsproduksjon

**4 vitenskapelige artikler publisert i 2006:**

Vislie CH, Mikkelsen RB, Hoff PI, Greve G
"[Atrioventricular nodal reentry tachycardia in children]"
Tidsskr Nor Laegeforen. 2006;126(18):2373-6
PMID: 16998549

Heidbüchel H, Corrado D, Biffi A, Hoffmann E, Panhuyzen-Goedkoop N, Hoogsteen J, Delise P, Hoff PI, Pelliccia A, on behalf of the Study Group on Sports Cardiology of the European
Association for Cardiovascular Prevention and Rehabilitation
"Recommendations for participation in leisure-time physical activity and competitive
sports of patients with arrhythmias and potentially arrhythmogenic conditions Part II: ventricular arrhythmias, channelopathies and implantable defibrillators."
Eur J Cardiovasc Prev Rehabil. 2006;13(5):676-86
PMID: 17001205

Schuster P
"[Syncope in children and young adults]"
Tidsskr Nor Laegeforen. 2006;126(17):2250-2
PMID: 16967062

Thorsen PJ, Berg A, Hoff PI, Greve G
"[Risk factors for sudden cardiac death related to the long QT syndrome]"
Tidsskr Nor Laegeforen. 2006;126(19):2515-9
PMID: 17028631

**15 forskningspublikasjoner i 2006:**

Chen J, Hoff PI, Rossvoll O, Ohm O-J.
"Results of catheter ablation using noncontact mapping and conventional pace mapping in patients with repetitive monomorphic ventricular tachycardia."
Europace 2006; 8 (suppl. 1), 242/6.

Solheim E, Chen J, Hoff PI, Off M, Ohm O-J
"Significance of late recurrence of atrial fibrillation: Long term results."
Europace 2006; 8 (suppl. 1): 248/5.

Off M, Chen J, Solheim E, Hoff PI, Ohm O-J
"A randomized study of the application of three-dimensional navigation in pulmonary vein isolation in patients with atrial fibrillation."
Europace 2006; 8 (suppl. 1):266/1.

Chen J, Off M, Solheim E, Schuster P, Hoff PI, Ohm O-J
"Treatment of atrial fibrillation by achieving electrical tranquility of the posterior inter-pulmonary-vein atrium (ETPIA) based on isolation of the pulmonary vein."
Heart Rhythm 2006; 3 (issue 1):S201-202. Europace 2006; 8 (suppl. 1):266/6.

Chen J, Hoff PI, Off M, Solheim E, Ohm O-J.
"Early recovery of pulmonary vein potentials does not necessarily predict long-term recurrence of atrial fibrillation"
Europace 2006; 8 (suppl. 1):268/2.

"I desember 2006 ble det innsendt 8 abstrakt til vurdering for presentasjon ved to forestående internasjonale kongresser; Heart Rhythm, Denver, Colorado 09.-12.05.07 og Europace, Lisboa, 23.-27.05.07."

Chen J, Off MK, Solheim E, Hoff PI, Ohm O-J
"Characterization of high-frequency complex fractionated electrogram maps in both atria during atrial fibrillation as a potential guide for ablation."

Chen J, Off MK, Solheim E, Schuster P, Hoff PI, Ohm O-J.
"Treatment of different types of atrial fibrillation by achieving electrical silence of the posterior interpulmonary-vein atrium (ESPIA) based on isolation of the pulmonary vein."

Chen J, Hoff PI, Off MK, Solheim E, Ohm O-J.
"An alternative approach to obtaining a line of block between the mitral annulus and the pulmonary vein for treatment of left atrial flutter."

Solheim E, Off MK, Hoff PI, Ohm O-J
"Influence of cavotricuspid isthmus block on results of treatment for atrial fibrillation patients with clinically intercurrent atrial flutter."

Solheim E, Off MK, Hoff PI, Ohm O-J.
"Electroanatomical mapping and radiofrequency catheter ablation of atrial tachycardia originating from the donor heart after orthotopic heart transplantation in a child."

Solheim E, Off MK, Hoff PI, Ohm O-J.
"Drug-induced atrial flutter during pulmonary vein isolation in patients with atrial fibrillation: To ablate or not"

Off MK, Solheim E, Hoff PI, Ohm O-J
"Pulmonary vein potential conduction delay during segmental isolation procedrues for atrial fibrillation relates to vein anatomy, age and focal activity."

Off MK, Solheim E, Hoff PI, Ohm O-J
"Is there a shortest optimal sampling period for complex fractionated electrogram mapping during atrial fibrillation?"

Stud. techn. Lars Martin Høyvik
"Institutt for fysikk, NTNU. Application of different three-dimensional imaging systems for treatment of cardiac arrhythmias. 2006; 1-71. Arbeidet er i sin helhet utført ved det elektrofysiologiske laboratorium, Hjerteavdelingen, HUS."

## 1 pågående forskningsprosjekter ved funksjonen:

Prosjektnr: 14005 (NSD)
Eivind Solheim, Helse Bergen HF
"Utvikling av nye behandlingsmetoder for atrieflimmer: Isolasjon av elektriske signaler i venstre forkammer med radiobølger"
Prosjektperiode: 2005 - 2013

Flerregional funksjon F-HB7:

# Standard allogen benmargstransplantasjon

Ansvarlig: **Lars Birger Nesje** (lars.birger.nesje@helse-bergen.no), Helse Bergen

**Ved allogen benmargstransplantasjon forstås overførsel av blodstamceller fra en vævstype fuld forlikelig familie donor til pasient. Dette vil i praksis sige transplantasjon mellem søskende.**

## Beskrivelse av aktivitet 2006 i forhold til helseforetakenes fire hovedoppgaver

**Pasientbehandling:**
Pasienter som opfylder kriterierne for transplantasjon i følge det nasjonale handlingsprogram. Indlegges til medisinsk forbehandling=kondisjonering innen overførsel av donor stamceller. Denne kondisjonering sigter på at immunsupprimere pasienten maksimalt for at sikre anslag av transplantatet, redusere eventuel resterende ondartet cellepopulasjon og samtidig beskytte pasienten mod immunreaksjoner fra transplantatet

- ICD-10-koder: D46,C91,C92,C93,C94,C95,D60,D61

**Utdanning av helsepersonell:**
De involverede overleger har alle hospitert på nasjonale og internasjonale sentre for hemopoietisk stamcelletransplantasjon. Et liknende forhold gjelder en betraktelig gruppe av hematologisk seksjons sykeplejere. Den hovedansvarlige overlege har mere enn 35 års erfaring med denne behandlingsmodalitet. Seksjonen har løpende opdaterings undervisning likesom seksjonen er representert på nasjonale og internasjonale møter.

**Forskning:**
Formalisert forskning er i sin vorden da programmet startede medio 2006

**Undervisning av pasienter og pårørende:**
Pasienter og donorer orienteres innen inleggelse munntligt av transplantasjonslege og sykeplejer samt tranplantasjonskoordinator. Personale fra blodbanken er også involvert i disse møtene idet høsting av stamceller foregår på blodbanken. Etter transplantasjonen mottager pasienten vejledning i personlig hygiene, stell av intravenøse kathetre.
Pasientene får desuten en brosyre om behandlingen til selvstudium

## Nøkkeltall 2006

- 2,3 årsverk
- Behandlede pasienter:
    - 2 fra Helse Vest
    - 1 fra Helse Midt-Norge
    - 3 fra Helse Nord

## Endringer i aktivitet i forhold til tidligere år

Transplantasjonsprogrammet startede medio 2006

## Referansegruppe

L. Brinch, Helse Sør
A. Waage, Helse Midt-Norge
I.M. Dahl, Helse Nord
F. Wisløff, Helse Øst

Årsrapporten er godkjent av referansegruppen, (Norsk gruppe for allogen benmargstransplantasjon).

# Del 3:

# Forskningsprosjekter 2006

Forskerutdanning - dr.grad 911170:

# Multippel sklerose og svangerskap

Prosjektansvarlig: **Julie Dahl** (juda@helse-bergen.no), Helse Bergen HF
Prosjektet er tilknyttet Nasjonalt kompetansesenter for Multippel sklerose.
Prosjektet er tilknyttet Kvinnehelsestrategi i Nasjonal helseplan.

---

**Ved hjelp av Medisinsk fødselsregister og Nasjonalt MS register vil vi kartlegge hvordan svangerskap, fødsel og det nyfødte barn påvirkes av MS sykdom hos mor. Resultatene vil kunne brukes til å vurdere om tiltak og anbefalinger vedrørende svangerskap og fødsel ovenfor kvinner med MS bør revurderes.**

Multippel sklerose (MS) er en immunmediert sykdom i sentralnervesystemet som rammer 1 av 1000 i den vestlige verden. Sykdommen er en av de vanligste årsakene til uførhet blant unge mennesker og er karakterisert ved gjentatte attakker med funksjonssvikt fra nervesystemet som går helt eller delvis i remisjon. Over tid er det imidlertid en tendens til økende funksjonssvikt. Gjennomsnittlig debut alder er 30 år og dobbelt så hyppig hos kvinner som menn.

Kvinner med MS ble frarådet svangerskap og tidvis også rådet til provosert abort helt frem til tidlig på 1980-tallet. Dette var sannsynligvis basert på enkeltrapporter om at det oppstod MS symptomer hos kvinner under graviditet eller like etter fødsel. I løpet av de siste tiårene er det imidlertid kommet noen rapporter på at attakkrate reduseres under svangerskap, særlig i siste trimester og at det er noe økt rate de første 3 månedene etter fødsel. Totalt sett er det rapportert ingen endring i attakkrate etter sammenliknet med raten før svangerskap, og det er heller ingen endring av permanent funksjonssvikt. Dette er nok noe av bakgrunnen til at antall fødsler av MS kvinner har økt de siste 30 år. Vi møter nå et stadig økende behov for informasjon til kvinner/familier med MS. I tillegg er det også økende forespørsel fra helsepersonell om råd i forbindelse med forløsningsmetoder, keisersnitt og anestesi hos gravide MS kvinner.

Resultatene så langt har vist at mødre med MS har en økt risiko for å få operativ forløsning og de får barn som i gjennomsnitt har litt lavere fødselsvekt enn kontroller uten MS. Vektreduksjonen skyldes delvis økt frekvens av planlagte keisersnitt, men dette var ikke hele forklaringen. Når vi så på mødre som hadde planlagte vaginale fødsler fant vi den samme vektforskjellen. Den økte frekvensen av keisersnitt virket berettiget idet gruppen som fødte vaginalt hadde økt frekvens av induksjon, forlenget utdrivningstid og tangforløsninger. Videre har vi sett at den økte frekvensen av operativ forløsning og den reduserte fødselsvekten ikke var tilstede ved fødsler hos MS kvinnen før hun fikk diagnosen, noe som indikerer at det er først ved manifest MS (etter at kvinnen får sin diagnose) at disse funnene sees. Røyking i svangerskapet kunne være en forklaring på den reduserte fødselsvekten, men våre data viser at gravide MS kvinner ikke røyker mer enn gjennomsnittet. Det virker derfor som om vektreduksjonen er knyttet til den nevrologiske dysfunksjonen i denne pasientgruppen, uten at vi ut ifra våre data kan si hvordan. For øvrig hadde MS mødre ikke økt frekvens av medfødte misdannelser eller økt mortalitet hos sine nyfødte.

Relaterte forskningspublikasjoner:


- Dahl J, Myhr KM, Daltveit AK, Hoff JM, Gilhus NE. Pregnancy, delivery and birth outcome in women with multiple sclerosis. Neurology 2005; 65: 1961-1963.
- Dahl J, Myhr KM, Daltveit AK, Gilhus NE. Planned vaginal births in women with multiple sclerosis: Delivery and birth outcome. Acta Neurol Scand 2006; 113 (Suppl. 183): 51-4.
- Dahl J, Myhr KM, Daltveit AK, Gilhus NE. Pregnancy, delivery and birth outcome in different stages of maternal multiple sclerosis. Submitted Multiple sclerosis Oct 2006.
- Dahl J, Myhr KM, Daltveit AK, Skjerven R, Gilhus NE. Smoking in pregnant multiple sclerosis women. In progress.


**1 vitenskapelige artikler er publisert i 2006:**


Dahl J, Myhr KM, Daltveit AK, Gilhus NE
"Planned vaginal births in women with multiple sclerosis: delivery and birth outcome."
Acta Neurol Scand Suppl. 2006;183:51-4
PMID: 16637930

**6 forskningspublikasjoner i 2006:**

Dahl J
"Flere fødsler hos kvinner med MS"
MSbladet nr2 2006

Dahl J
"Kvinner og multippel sklerose- Kronikk"
Bergen Tidende 14.mars 2006

Dahl J, Myhr KM, Daltveit AK, Gilhus NE
"Pregnancy, delivery and birth outcome in different stages of maternal multippel sclerosis"
ECTRIMS 29.september 2006

Dahl J, Myhr KM, Daltveit AK, Skjærven R, Gilhus NE
"Røyking hos gravide MS kvinner"
21.november 2006

Dahl J, Myhr KM, Daltveit AK, Gilhus NE
"Pregnancy, delivery and birth outcome in births prior to development of multiple sclerosis"
EFNS 4.september 2006

Dahl J
"Pregnancy and multiple sclerosis"
Bergen International Symposium in Neuroimmunology, 28.april 2006

Forskerutdanning - dr.grad 911176:

# Depression in the postnatal period, differences in prevalence, risk factors and health care seeking practice for Norwegian and Nepali women

Prosjektansvarlig: **Signe Dørheim Ho-Yen** (sdhy@sir.no), Helse Stavanger HF
Prosjektet er tilknyttet Nasjonalt kompetansesenter for søvnsykdommer.

## Depresjon etter fødsel, forekomst og risikofaktorer i Nepal.

**Forskning relatert til mentale helseproblemer i Nepal har inntil nylig vært begrenset. Dette prosjektet fokuserer på forekomst og risikofaktorer for depresjon blant kvinner i barseltiden, bosatt i Lalitpur distrikt, sør for Kathmandu.**

De fleste helseprogram i Nepal har fokusert på forbedring av fysisk helse. Samtidig vet vi at mentale lidelser er utbredt også i utviklingsland, og at tre av fire personer med mentale lidelse ikke får behandling. Alvorlig depresjon den nest største årsaken til sykelighet blant kvinner i reproduktiv alder på verdensbasis. I tillegg til å medføre betydelig lidelse for kvinnen selv, vil en depresjon etter fødselen også ramme barnet. Både sosial, emosjonell og psykisk utvikling kan hemmes hos barn der mor er deprimert. Studier fra Sør-Asia har funnet at også den fysiske veksten og utviklingen bremses når mor er deprimert. Vi ønsket derfor å finne ut om depresjon var et utbredt problem blant barselkvinner i Lalitpur distrikt, Nepal, og hvilke faktorer som kunne bidra til eller beskytte mot depresjon etter fødselen i Nepal.

Forskningsteamet intervjuet 426 kvinner, 5-10 uker etter de hadde født. Disse ble rekruttert fra et sykehus, to helsestasjoner på landsbygda, samt ved dør-til-dør besøk i Patan by. Depressive symptomer ble målt med et standardisert spørreskjema som også er oversatt og validert i Nepal (Edinburgh postnatal depression scale - EPDS).

Vi fant en lavere forekomst av depressive plager (5%) enn det som er rapportert tidligere, både fra Nepal (12%), og fra India (20- 23%). De tre faktorene som var sterkest knyttet til depresjon var alkoholisme hos ektemannen, flerkoneri og det å ha vært deprimert tidligere. Våre resultater er på linje med flere internasjonale studier som har vist at et dårlig forhold til partneren er en stor risikofaktor for depresjon etter fødselen. Det samme er en genetisk/familiær disposisjon for depresjon. Det har til nå vært lite kunnskap om konsekvensene av flerkoneri. Den skikken praktiseres i begrenset grad i Nepal, men var altså en sterk risikofaktor for depresjon. Kvinner som rapporterte alkoholisme hos mannen og/eller flerkoneri var også oftere utsatt for vold fra partneren, men forekomsten av vold forklarte ikke hele sammenhengen med depresjon blant disse kvinnene.

Depresjon under svangerskapet, samt stressende livshendelser siste året, gav også økt risiko for depresjon etter fødselen. Det samme gjorde det å ha flere enn 3 barn, samt å være røyker. Alle disse resultatene støttes av internasjonale studier. I Nepal er det viktig å få sønner, men i motsetning til i India, fant vi ikke at barnets kjønn hadde sammenheng med mors depresjon. Tradisjonelle skikker som det å dra til morshjemmet noen måneder etter fødselen så ut til å beskytte mot depressive plager. Det var også lavere hyppighet av depresjon hos kvinner der familien hadde arrangert ekteskapet.

Konklusjon på studien ble at ca. 1 av 20 kvinner i Lalitpur, Nepal kan forventes å være deprimert etter fødselen. Ved hjelp av de beskrevne risikofaktorene kan helsepersonell på mor/barn klinikkene lettere identifisere kvinner i risikosonen og tilby hjelp. I en tid med økende internasjonal innflytelse, også i Nepal, kan studien danne grunnlag for en diskusjon om hvilke kulturelle faktorer en bør ta vare på, og hvilke som kan virke negativt inn på kvinners mentale helse i barseltiden.

**1 vitenskapelige artikler er publisert i 2006:**

Ho-Yen SD, Bondevik GT, Eberhard-Gran M, Bjorvatn B
"The prevalence of depressive symptoms in the postnatal period in Lalitpur district, Nepal."
Acta Obstet Gynecol Scand. 2006;85(10):1186-92
PMID: 17068677

**3 forskningspublikasjoner i 2006:**

Ho-Yen SD, Bondevik GT, Eberhard-Gran M, Bjorvatn B
"Depression in the postnatal period in Nepal."
12th European Conference of the European Society of General Practice/Family Medicine. Florence, 2006. Occhio Clinico, 6 (Suppl), p70, september 2006. Abstract with oral presentation.

Ho-Yen SD, Bondevik GT, Eberhard-Gran M, Bjorvatn B
"Depresjon blant barselkvinner i Nepal og Norge"
Abstract book, Kjønn og helse (International conference), University of Stavanger, June 2006. Oral presentation

Ho-Yen SD, Bondevik GT, Eberhard-Gran M, Bjorvatn B
"Depressive symptoms in the postnatal period in Lalitpur district, Nepal: Prevalence and risk factors."
Abstract book, "People on the move", 3rd Annual International Mental Health Conference at the IoP, Kings College/WHO, London 2006, Oral presentation

Nasjonalt kvalitetsregister 911139:

# Nasjonalt register for leddproteser

Prosjektansvarlig: **Ove Furnes** (ovfu@helse-bergen.no), Helse Bergen HF
Prosjektet er tilknyttet Nasjonalt kompetansesenter for leddproteser.
Prosjektet er tilknyttet Nasjonal strategi for habilitering og rehabilitering i Nasjonal helseplan.

---

## Nasjonalt Hoftebruddregister

**ca 9000 pasienter behandles for hoftebrudd (lårhalsbrudd) hvert år i Norge. Dette er gamle og syke mennesker og behandlingen av denne pasientgruppen har vært varierende. Hoftebruddregisteret er satt opp for å bedre kvaliteten på behandlingen av denne pasientgruppen.**

Årlig behandles 9000 pasienter for hoftebrudd (lårhalsbrudd) i Norge. Dette er gamle og syke mennesker og behandlingen av denne pasientgruppen har vært varierende og koster samfunnet mye i form av sykehussenger, operasjonskapasitet og rehabilitering både i sykehus og i kommunene. Hoftebruddregisteret er satt opp for å bedre kvaliteten på behandlingen av denne pasientgruppen.

Allerede etter ett års drift rapporterer nå alle 55 sykehus som operer denne pasientgruppen til registeret. Gjennomsnittsalderen er 80 år og de fleste er kvinner med mange sykdommer.

De viktigste funnene er at pasienter behandlet med to skruer har dårligere funksjon og mer smerter etter 4 måneder og har flere reoperasjoner enn pasienter som er operert med halvprotese (hemiprotese). Dødeligheten er lik ved de to operasjonsmetodene og det viser seg ikke nødvendig å operere disse pasientene om natten. Flere vitenskapelige arbeider er under skriving og blitt presentert på nasjonale og internasjonale kongresser.

Resultatene vil ha stor betydning for valg av behandling ved norske sykehus da halvparten av sykehusene fortsatt bruker skruer ved behandlingen av lårhalsbrudd og flere opererer disse pasientene om natten.

Vi sender nå ut spørreskjema til pasientene også ett år etter operasjonen for å kunne følge smerte og funksjonen hos pasientene, samtidig som kirurgene sender inn evt. reoperasjonsskjema.

Det pågår nå 3 doktorgradsprosjekter utgående fra hoftebruddregisteret som er lokaliserte sammen med Nasjonalt Register for Leddproteser ved Haukeland Universitetssykehus i Bergen.

**8 vitenskapelige artikler er publisert i 2006:**

Engesaeter LB, Espehaug B, Lie SA, Furnes O, Havelin LI
"Does cement increase the risk of infection in primary total hip arthroplasty?
Revision rates in 56,275 cemented and uncemented primary THAs followed for 0-16 years in the Norwegian Arthroplasty Register."
Acta Orthop. 2006;77(3):351-8
PMID: 16819671

Lie SA
"Early mortality after elective hip surgery."
Acta Orthop. 2006;77(3):345-6
PMID: 16819669

Flugsrud GB, Nordsletten L, Espehaug B, Havelin LI, Engeland A, Meyer HE
"The impact of body mass index on later total hip arthroplasty for primary osteoarthritis:
a cohort study in 1.2 million persons."
Arthritis Rheum. 2006;54(3):802-7
PMID: 16508955

Hallan G, Lie SA, Havelin LI

"High wear rates and extensive osteolysis in 3 types of uncemented total hip arthroplasty: a review of the PCA, the Harris Galante and the Profile/Tri-Lock Plus arthroplasties with a minimum of 12 years median follow-up in 96 hips."
Acta Orthop. 2006;77(4):575-84
PMID: 16929433

Lohmander LS, Engesaeter LB, Herberts P, Ingvarsson T, Lucht U, Puolakka TJ
"Standardized incidence rates of total hip replacement for primary hip osteoarthritis in the 5 Nordic countries: similarities and differences."
Acta Orthop. 2006;77(5):733-40
PMID: 17068703

Espehaug B, Furnes O, Havelin LI, Engesaeter LB, Vollset SE, Kindseth O
"Registration completeness in the Norwegian Arthroplasty Register."
Acta Orthop. 2006;77(1):49-56
PMID: 16534702

Hallan G, Aamodt A, Furnes O, Skredderstuen A, Haugan K, Havelin LI
"Palamed G compared with Palacos R with gentamicin in Charnley total hip replacement. A randomised, radiostereometric study of 60 HIPS."
J Bone Joint Surg Br. 2006;88(9):1143-8
PMID: 16943462

Slover J, Espehaug B, Havelin LI, Engesaeter LB, Furnes O, Tomek I, Tosteson A
"Cost-effectiveness of unicompartmental and total knee arthroplasty in elderly low-demand patients. A Markov decision analysis."
J Bone Joint Surg Am. 2006;88(11):2348-55
PMID: 17079390

**8 forskningspublikasjoner i 2006:**

Gjertsen JE, Fevang J, Vinje T, Engesæter LB, Steindal K, Furnes O
"Nasjonalt hoftebruddregister"
Norsk Epidemiologi 2006;16:89-94

Fevang J
"The Norwegian Hip Fracture Registry"
Read at the meeting of the HBW Foundation, AAOS, Chicago, 23. mars 2006.

Gjertsen JE, Lie SA, Fevang JM, Vinje T, Havelin LI, Engesæter LB, Furnes O
"The Norwegian Hip Fracture Register"
Nordic Orthopaedic Federation, 53rd Congress, Oslo 31. mai – 2. juni 2006.

Vinje T, Fevang J, Gjertsen JE, Lie SA, Steindal K, Engesæter LB, Havelin LI, Furnes O
"Patient survival within the first year after dislocated intracapsular femoral neck fracture treated with internal fixation or bipolar hemiprosthesis"
Nordic Orthopaedic Federation, 53rd Congress, Oslo 31. mai – 2. juni 2006.

Fevang J, Vinje T, Lie SA, Havelin LI, Furnes O, Steindal K, Gjertsen JE, Engesæter LB
"Patient satisfaction, pain and quality of life four months after femoral neck fracture treated with hemiprothesis or screws"
Nordic Orthopaedic Federation, 53rd Congress, Oslo 31. mai – 2. juni 2006.

Fevang J, Gjertsen JE, Lie SA, Vinje T, Havelin LI, Steindal K, Furnes O, Engesæter LB
"Tilfredshet, smerte og livskvalitet 4 måneder etter lårhalsfraktur hos pasienter behandlet med hemiprotese eller skruer"
Høstmøtet i Norsk Kirurgisk Forening. Oslo, 23.-27. oktober 2006.

Vinje T, Fevang J, Gjertsen JE, Lie SA, Steindal K, Engesæter LB, Havelin LI, Matre K, Furnes O
"1-års mortalitet for pasientar med dislokerte lårhalsbrot behandla med to skruer eller bipolar hemiprotese"
Høstmøtet i Norsk Kirurgisk Forening. Oslo, 23.-27. oktober 2006.

Engesæter LB, Lie SA, Vinje T, Gjertsen JE, Fevang J, Furnes O, Havelin LI
"Ingen medisinske holdepunkter for at pasienter med hoftebrudd må opereres om natten"
Høstmøtet i Norsk Kirurgisk Forening. Oslo, 23.-27. oktober 2006

Forskerutdanning - dr.grad 911082:

# Traumatiske ryggmargsskader - en klinisk epidemiologisk studie

Prosjektansvarlig: **Ellen Merete Hagen** (ehag@helse-bergen.no), Helse Bergen HF
Prosjektet er tilknyttet Kompetansesenter for klinisk forskning.
Prosjektet er tilknyttet Nasjonal strategi for habilitering og rehabilitering i Nasjonal helseplan.

---

**Pasienter med ryggmargsskader forårsaket av ulykker i Helse Vest – hvem er de? Hvordan går det med dem? Hvordan kan vi gi dem en god medisinsk oppfølging?**

Siden 1952 har pasienter med ryggmargsskader (RMS) forårsaket av ulykker fått tilbud om behandling og rehabilitering ved Nevrologisk avdeling, Haukeland Universitetssjukehus. I mai 1998 fikk Nevrologisk avdeling en egen regional for ryggmargsskadde – Spinalenheten, som skal dekke rehabiliteringsbehovet for RMS Helseregion Vest.

Skade av ryggmargen medfører ulike grader av lammelse, sensibilitetstap, forstyrrelse av funksjon i urinveier og tarm, spastisitet og nevropatisk smerte. Spastisitet og nevropatisk smerte kan være tilstede hos den enkelte enten alene eller i kombinasjon og kan i betydelig grad bidra til redusert livskvalitet.

Frem til ca 1980 hadde pasientene betydelig nedsatt forventet levetid og døde ofte av lungebetennelse eller urinveisinfeksjoner. Man har et klart inntrykk av at levetiden nå er økt, men lite er kjent om hvor mye og om sykelighets- og dødsårsaksmønsteret har endret seg de senere år. Målet for denne studien er at den kan bidra til en bedring av den medisinske oppfølgingen av denne pasientgruppen.

Studien er godkjent av Regional komité for medisinsk forskningsetikk, Datatilsynet og Sosial- og helsedirektoratet. Vi har forsøkt å identifisere alle pasienter i Helseregion Vest via sykehusenes pasientadministrative registre. Journalene til alle mulige kandidater er gjennomgått og personlig studert. Først identifisere vi alle pasienter med RMS innlagt på Haukeland Universitetssykehus i perioden 1982 – 2001 ved å gå gjennom totalt 1978 journaler.

Ved utskrivelse etter et opphold får alle pasienter en eller flere diagnosekoder basert på et internasjonalt diagnosesystem (ICD). I løpet perioden 1982 – 2001 har 3 versjonen av dette systemet vært brukt. Frem til 1986 brukte vi ICD-8 som hadde kun 2 aktuelle diagnosekoder, ICD-9 ble brukt fra til 1998 og hadde 6 diagnosekoder, mens ICD-10 har vært i bruk siden 1998 og har 24 koder som kan representere en ryggmargsskade. Disse kodene har vi brukt som utgangspunkt for å finne pasientene.

Vi fant 262 pasienter som har vært innlagt til behandling og rehabilitering ved en eller flere av avdelingene, på Haukeland Universitetssykehus i perioden 1982 - 2001. Dette omfatter også pasienter som ikke bor i Helse Vest.

Vi vet i dag at totalt 218 pasienter bosatt i Helse Vest ble skadet i perioden 1982 – 2001. Av disse er 54 pasienter døde. Alle som lever har fått tilsendt et spørreskjema og vi har bedt om tillatelse til å hente ut data fra deres journaler. Ut i fra disse dataene vil vi studere hyppigheten, skademønsteret, aldersfordelingen og det kliniske bildet av ryggmargsskadene.

Vi har tidligere vist at andelen eldre med traumatisk ryggmargsskader har økt siste 5 år. Den hyppigste skadeårsaken var fall 77 %, hvorav mer enn 1/3 hadde falt under 1 meter. Blant pasientene som ble skadet etter fylte 60 år hadde 75 % skader som førte til svekkelse av musklene. Vi fant at mange av de eldre pasientene oppnådde en betydelig funksjonsbedring i løpet av rehabiliteringsoppholdet. Det er derfor er det viktig at også disse får et godt behandlingstilbud.

Forskerutdanning - dr.grad 911174:

# Epidemiologisk undersøkelse av psykiske lidelser hos voksne med psykisk utviklingshemming

Prosjektansvarlig: **Oddbjørn Hove** (oddbjorn.hove@helse-fonna.no), Helse Fonna HF

## Psykiske lidelser hos voksne med utviklingshemning

**Flere psykiske lidelser er alvorlige for den det gjelder og omgivelsene. De som kommer til behandling vil ofte bli møtte med et behandlingsapparat som legger vekt på at man skal identifisere og forstå sine egne symptomer og å lære seg strategier for å få det bedre på kort og lang sikt. Tenkt deg så at du har omfattende lærevansker.**

Psykisk utviklingshemning innebærer generelle og omfattende utviklingsmessige vansker. Det vil si, de har lærevansker. Med dette følger vansker med å forstå og tolke ulike situasjoner i dagliglivet, forklare og forholde seg til kroppslige forandringer og reaksjoner og, ikke minst, lære nye og bedre strategier for å mestre vanskelige situasjoner. Det betyr at de ferdigheter personer med utviklingshemning har vansker med, er sentrale i utredning og behandling av psykiske lidelser hos intellektuelt gjennomsnittlige personer. Resultatet av dette ser ut til å ha vært en stemoderlig behandling av personer med utviklingshemning innen psykisk helsevern.

I dag vet vi at terskelen for å sette en diagnose innen de såkalte mentale forstyrrelser er høyere for personer med diagnosen utviklingshemning. Fenomenet er så vanlig at det har fått navn: diagnostisk overskygging. Det betyr at de symptomer som ellers ville ha blitt sett på som tegn på en psykisk lidelse blir avfeid med å være atferdsvansker - vanlig hos personer med utviklingshemning. Det er flere grunner til at psykiske lidelser er underdiagnostisert hos personer med utviklingshemning. Grunner som er mer faglig akseptable.

Dagens diagnosemanualer (ICD-10 og DSM-IV) er ikke tilrettelagt for personer med tviklingshemning. I praksis betyr dette at man ofte må sette såkalte uspesifiserte diagnoser fordi de diagnostiske kriteriene ikke er mulig å anvende hos en del personer med utviklingshemning. Det kreves også en viss erfaring med arbeid med personer med utviklingshemning for i det hele tatt å få relevant informasjon som kan brukes for de aller groveste diagnostiske vurderingene. Få psykologer og leger har spesialiteter innen dette området generelt og innen psykisk helsevern er det spesielt mangelfull realkompetanse. Problemer oppstår imidlertid før klientene kommer til spesialister. Inntil nylig har den dominerende faggruppen inn omsorg for utviklingshemmede, vernepleieren, hatt lite fokus på psykiske lidelser samtidig som de ofte har omfattende kunnskap om utfordrende atferd (raseriutbrudd, selvskading med mer). Dette fører til at bare et fåtall personer blir henvist til psykisk helsevern. Mange av de som burde vært henvist har fått mer eller mindre hensiktsmessig behandling for den utfordrende atferden.

Sist, men ikke minst, har det vært svært lite forskning med fokus på psykiske lidelser hos personer med utviklingshemning. I flere sammenhenger brukes til og med utviklingshemning som eksklusjonskriterium innen psykisk helsevernforskning. Manglende forskning innebærer også manglende utvikling av instrumenter for screening av psykiske lidelser og som diagnostiske hjelpemiddel i den kliniske praksis.

Første del av forskningsprosjektet er i sin avsluttende fase. I skrivende stund gjøres de siste justeringer av første mansukript: “Psychometric properties of Psychopathology scales for Adults with Intellectual Disability (P-AID)”. Artikkelen beskriver den indre konsistens og inter skårer reliabilitet ved, til sammen, 18 forskjellige skalaer som skal identifisere psykiske lidelser og utfordrende atferd hos voksne med utviklingshemning. P-AID, utviklet hos oss, bygger på et større arbeid utført i regi av Royal College of Psychiatrists. Disse publiserte en manual med diagnostiske kriterier tilpasset voksne med utviklingshemning i 2001. I 2007 blir fokus på analyser av forekomst av psykiske lidelser og forholdet mellom psykiske lidelser, utfordrende atferd og medikamentell behandling.

**1 forskningspublikasjoner i 2006:**

Hove O
"Psychometric properties of psychopathology scales for adults with intellectual disability (P-AID)."
Solstrandkonferansen 2006

Korttidsstipend 911281:

# Insidens, prevalens og risikofaktorer for KOLS

Prosjektansvarlig: **Ane Johannessen** (nejo@helse-bergen.no), Universitetet i Bergen

## Referanseverdier for post-bronkodilator lungefunksjon

**Kronisk obstruktiv lungesykdom (KOLS) er en sykdom i stadig økning med høy morbiditet og mortalitet. Verdens helseorganisasjon (WHO) anslår at KOLS vil være den tredje hyppigste dødsårsaken i globalt perspektiv innen år 2020. Klare retningslinjer for diagnostisering er av stor betydning for å kunne behandle KOLS på en mest mulig effektiv måte.**

KOLS er en kronisk luftveissykdom som kjennetegnes av irreversibel redusert lungekapasitet og inflammasjon i luftveiene. Utbredte symptomer er hoste med eller uten oppspytt og tung pust. Den viktigste risikofaktoren bak sykdommen er sigarettrøyking.

Økt kunnskap om sykdommen, risikofaktorer og diagnostisering er av avgjørende betydning for å kunne forebygge og behandle KOLS på en mest mulig kostnadseffektiv måte. Forskningsprosjektet "Insidens, prevalens og risikofaktorer for KOLS" bygger på data fra Hordalandsundersøkelsen, en omfattende longitudinell epidemiologisk studie utført på Vestlandet i perioden 1985-1996.

Vi har sett på prevalens av KOLS blant voksne, utvikling av KOLS over tid og årsaksfaktorer som ligger bak utviklingen av KOLS. I tillegg har vi som de første i verden utviklet referanseverdier for lungefunksjon etter inhalasjon av bronkodilaterende (luftveisutvidende) medikamenter.

Pasienter med KOLS har en redusert lungekapasitet som ikke forbedres av slike medikamenter i samme grad som pasienter med f. eks. astma har. Det er derfor viktig å ta utgangspunkt i pasientens post-bronkodilatatoriske lungefunksjon i diagnostisering av KOLS. Hvor alvorlig sykdommen er, bestemmes av hvor god lungekapasitet pasienten har i % av forventet lungekapasitet. Forventningsverdien beregnes på bakgrunn av pasientens kjønn, alder og høyde. Basert på en lungefrisk sub-populasjon i Hordalandsundersøkelsen fant vi at lungefunksjon har en naturlig nedgang med økende alder, og at lungefunksjon tilsvarende øker med økende høyde. Vi fant at sammenhengene mellom lungekapasitet og alder endres før og etter bronkodilatasjon. Nedgangen med alder var større etter bronkodilatasjon enn før.

For en lungefrisk mann, 75 år gammel og 175 cm høy, vil vi forvente en bedring i FEV1 (forsert ekspiratorisk volum på ett sekund) på 50 ml etter bronkodilatasjon, mens en lungefrisk 30 år gammel mann med samme høyde vil ha en forventet bedring i FEV1 på hele 140 ml. På samme måte er reversibiliteten dårligere hos en lungefrisk kvinne på 75 år enn en lungefrisk kvinne på 30 år, gitt en høyde på 165 cm vil man forvente en bedring i FEV1 på 30 ml hos den eldre kvinnen, og 80 ml hos den yngre kvinnen.

Til tross for lavere reversibilitet med økende alder, vil forventet post-bronkodilatatorisk lungefunksjon alltid ligge over forventet pre-bronkodilatatorisk lungefunksjon. Alvorsgraden av KOLS har dermed en tendens til å bli underestimert ved bruk av de lavere pre-bronkodilatatoriske referanseverdiene. Dette har viktige praktiske implikasjoner for både behandling og diagnostisering.

**1 vitenskapelige artikler er publisert i 2006:**

Johannessen A, Lehmann S, Omenaas ER, Eide GE, Bakke PS, Gulsvik A
"Post-bronchodilator spirometry reference values in adults and implications for disease management."
Am J Respir Crit Care Med. 2006;173(12):1316-25
PMID: 16556696

**2 forskningspublikasjoner i 2006:**

Johannessen A, Bakke P, Eagan T, Eide GE, Omenaas E, Skorge TD, Welle I, Gulsvik A
"Hordalandsundersøkelsen: Astma og KOLS i en generell voksen befolkning i Vest-Norge"
Allergi i Praksis 3/2006

Johannessen A, Lehmann S, Eide GE, Omenaas E, Bakke P, Gulsvik A
"Normative post-bronchodilatation FEV1/FVC ratio in a general adult population"
Poster ved konferanse: American Thoracic Society Annual Congress i San Diego, 23/5-2006

Forskerutdanning - dr.grad 911177:

# Ernæring, livsstil, homocystein, betain og genetisk variasjon

Prosjektansvarlig: **Svetlana Konstantinova** (svetlana.konstantinova@isf.uib.no), Universitetet i Bergen

## Dietary predictors of plasma total homocysteine

**Elevated total homocysteine (tHcy) in plasma has been related to cardiovascular disease, cognitive dysfunction in the elderly, and adverse pregnancy outcomes. Established dietary predictors of plasma total homocysteine (tHcy) include folate, riboflavin, and vitamins B6 and B12, while information is scarce regarding other dietary components.**

The objective of this study was to assess the relationships between nutrients, individual food items and food groups, and plasma tHcy in middle aged and older men and women in a large population-based sample. This objective was examined in the second round of the Hordaland Homocysteine Study, conducted as part of the Hordaland Health Study (HUSK), from 1997 to 1999, as a collaboration between the National Health Screening Service, the University of Bergen, and local health services. In this second study, 9187 men and women born 1925-27 and 1950-51 were invited to participate. Participants underwent a brief health examination, donated a blood sample, and completed a food frequency questionnaire (FFQ). The study population included about 6000 men and women. They completed a 169-item FFQ, that included information on how much and how often people eat certain kinds of food and nine questions about the most commonly used brands of single- and multi-vitamin supplements on the market.

We have measured associations between tHcy, food and nutrient intake separately for users and non users of vitamin supplements. We found that there were more women in the group of users of vitamin supplements then in the group of non-users. We observed differences in life style between non-users and users of vitamin supplements. Users of vitamins had a healthier lifestyle compared to non-users: the proportion of non-smokers was higher; they had lower mean BMI, and consumed less coffee, but more cereals, vegetables, fruits and fish. The intake of all vitamins was higher, while sugar was lower among users of vitamin supplements compared to non-users. Plasma concentrations of folate and vitamin B12 were also higher, whereas plasma homocysteine concentration was lower in users compared to non-users of vitamin supplements.

The findings show that low plasma homocysteine concentration is associated with a diet rich in bread, cereals, vegetables, fruits, eggs, milk, fish, non-processed meat and chicken. Diet high in sugar, sweets, cakes and processed meat/sausages is associated with higher plasma tHcy concentration.

We found that intake of protein, complex carbohydrates, fibres, folate, vitamin B12, B6, B2, thiamine, vitamin C, A (retinol equivalent, beta-carotene) was associated with lower tHcy concentration. High intake of fat and sugar was associated with higher tHcy levels.

Our present findings suggest that in a Norwegian adult and elderly population not taking vitamin supplements, plasma tHcy concentration may be lowered with a diet rich in complex carbohydrates, protein, and B-vitamins. Such a diet includes vegetables, fruits, whole grain bread and cereals, as well as fish, non-processed meat, chicken, low-fat milk and eggs. A high consumption of fat and sugar-rich foods such as sweets, cakes, butter, sour cream and sausages may increase tHcy concentration. In conclusion, a diet high in B-vitamins and low in fat and sugar is associated with low plasma tHcy concentration in a population not taking vitamin supplements.

**4 forskningspublikasjoner i 2006:**

Konstantinova S, Vollset SE, Drevon CA, Ueland PM, Refsum H, Tell GS

"Dietary predictors of plasma total homocysteine: The Hordaland Homocysteine Study (1997-1999)"
6th International Conference on Dietary Assessment Methods, Copenhagen, Denmark, April 27-29, 2006. Abstract SY19-06

Konstantinova SV, Vollset SE, Berstad P, Ueland PM, Drevon CA, Refsum H, Tell GS
"Dietary predictors of plasma total homocysteine: The Hordaland Homocysteine Study"
FASEB Summer Research Conferences. Folic Acid, Vitamin B12 and One Carbon Metabolism, Indian Wells, California, August 5-10, 2006. Abstract N10.

Konstantinova SV, Vollset SE, Berstad P, Ueland PM, Drevon CA, Refsum H, Tell GS
"Dietary predictors of plasma total homocysteine in the Hordaland Homocysteine Study"
British Journal of Nutrition (accepted 15.01.07)

Berstad P, Konstantinova SV, Refsum H, Nurk E, Vollset SE, Tell GS, Ueland PM, Drevon CA, Ursin G.
"Dietary fat and plasma total homocysteine concentration in two age groups of men and women: The Hordaland Homocysteine Study."
American Journal of Clinican Nutrition (accepted 18.01.07)

Forskningsprosjekt 911218:

# Parkinsonstudien på Vestlandet og i Aust-Agder (PARKVEST).

Prosjektansvarlig: **Jan Petter Larsen** (jpl@sir.no), Helse Stavanger HF
Prosjektet er tilknyttet Nasjonalt kompetansesenter for bevegelsesforstyrrelser.

---

**Parkinsonstudien på Vestlandet og i Aust-Agder, PARKVEST, startet opp 1.november 2004. Formålet med prosjektet er å kartlegge problemer og biologiske parametre hos pasienter med nydiagnostisert Parkinsons sykdom. Et videre formål er å studere utviklingen av sykdommen i forhold til ulike risikofaktorer for pasientene.**

200 nydiagnostiserte parkinsonpasienter og deres pårørende skal undersøkes med tanke på sykdomsutvikling og hvordan det er å leve med sykdommen. 200 kontrollpersoner og deres pårørende skal også undersøkes for å følge den normale aldringsprosessen hos friske og sammenlikne disse med studiens pasientgruppe. Alle skal følges opp i 10 år.

PARKVEST vil være en grunnpilar i forskningsvirksomheten for Nasjonalt kompetansesenter for bevegelsesforstyrrelser i en rekke år fremover. Studien vil kunne bidra til flere doktorgradsarbeider både i det nasjonale kompetansesenteret og blant øvrige studiemedarbeidere. Det vil spesielt bli lagt vekt på oppbygging og fagutvikling av sykepleiere som deltar i studien.

Studien har høy vitenskapelig verdi og det er få eller ingen sammenlignbare studier internasjonalt.

Arbeidet med inkludering av pasienter og kontrollpersoner har i stor grad gått etter oppsatt tidsplan. Aktuelle pasienter (n=229) et inkludert og en vil i løpet av januar gjennomføre baseline på de siste inkluderte. Det har tatt noe lengre tid å inkludere kontrollpersoner, men dette arbeidet planlegges å bli sluttført i løpet av februar 07 (n=180).

I tillegg til å gjennomføre baseline undersøkelsene og nødvendige oppfølgingsbesøk etter protokoll, har det også i 2006 vært gjennomført 2 prosjektmøter (ett i Stavanger og ett i Bergen) med mellom 20-25 deltakere (leger og prosjektsykepleiere) fra hele regionen. Prosjektmøtene har som hensikt å avklare metodeproblemer og stadig gi inspirasjon til å gjøre en god jobb med prosjektet og også formidle kunnskap som er nødvendig for prosjektgjennomførelsen.

De forskjellige prosjektmedarbeidere er bedt om å komme med forslag til artikler som kan skrives basert på baselinedataene. Første artikkel er påbegynt med tittelen: "The incidence of Parkinson's disease and severity of parkinonism in patients with early disease. The Park West study".

Forskerutdanning - dr.grad 911157:

# Astma og allergi hos unge voksne. Grunnleggende faktorer i fosterliv og barndom

Prosjektansvarlig: **Birger N. Lærum** (bnla@helse-bergen.no), Helse Bergen HF

## Mors alder ved fødselen og astma og allergi hos voksne

**Tidligere studier har vist at noe av risikoen for å utvikle astma og allergi kan spores tilbake til fosterliv og barndom. I en stor Nord-Europeisk befolkningsstudie har vi undersøkt om mors alder ved fødselen påvirker risiko for senere astma og allergi i voksen alder, forteller prosjektleder Birger N. Lærum**

Astma og allergi er sykdommer som har økt betydelig i den vestlige verden de siste 30-40 årene. Den store Europeiske befolkningsstudien "The European Community Respiratory Health Survey (ECRHS)" har som mål å undersøke forekomst og sammenheng med risikofaktorer ved slike sykdommer. Bergen er et av de over 50 deltakende sentre. Gjennom samarbeidet i ECRHS ble det utarbeidet en Nordisk delstudie; "Respiratory Health in Northern Europe (RHINE)". Blant over 16000 deltakere i alderen 23 til 54 år fra Reykjavik på Island, Bergen i Norge, Gøteborg, Umeå og Uppsala i Sverige, Tartu i Estland og Århus i Danmark ble det undersøkt om mors alder ved fødselen har betydning for senere risiko for astma og allergi hos de voksne deltakerne.

Mors alder varierte fra 13 til 53 år. Enkle analyser antydet at forekomsten av astma og høysnue var høyere hos voksne barn av yngre mødre. Men det å være en ung mor har sammenheng med å ha fått færre barn enn en eldre mor. I tidligere studier er det vist at det å vokse opp med flere søsken kan virke beskyttende mot allergi og evt. mot astma. I tillegg kan en ung mor ha kortere utdanning, andre røykevaner og en annen sosioøkonomi enn en eldre mor. I mer avanserte analyser justerte vi derfor for en rekke faktorer, såkalte effektforvekslere som kunne være den egentlige årsaken til sammenhengen vi så.

Selv etter justering for en rekke faktorer som foreldres utdanning, røykevaner, antall søsken og markører på sosioøkonomi fant vi at jo yngre mødrene var ved fødselen, desto større risiko var det for at deres voksne barn skulle utvikle astma. For hvert 5. år mødrene var yngre ved fødselen steg oddsen ("risikoen") med 8 % for at barna skulle utvikle astma senere i livet.

I samme type analyser med justering for potensielle effektforvekslere, fant vi en u-formet sammenheng mellom mødrenes alder ved fødselen og senere risiko for høysnue hos de voksne barna. Det var høyest risiko for høysnue hos barn av de yngste og de eldste mødrene.

Våre funn kan tyde på at biologiske forandringer ved aldring hos den gravide mor kan påvirke fosterets senere risiko for astma og allergi. Samtidig utelukker ikke studien at andre aldersavhengige endringer i atferd hos den gravide mor kan forklare våre funn.

**2 forskningspublikasjoner i 2006:**

Laerum BN, Svanes C, Wentzel-Larsen T, Gulsvik A, Torén K, Norrman E, Gíslason T, Janson C, Omenaas E
"YOUNG MATERNAL AGE AT DELIVERY IS ASSOCIATED WITH ASTHMA IN ADULT OFFSPRING"
Revised submission 22.12.2006 Respiratory Medicine

Franklin KA, Janson C , Gislason T,Gulsvik A, Gunnbjornsdottir M, Laerum BN Lindberg E , Norrman E, Nystrom L, Omenaas E, Toren K, Svanes C
"Early life environment and snoring in adulthood – an international population study"
Submitted 08.07.2006 Respiratory Research

Forskningsprosjekt 911214:

# Perinatale faktorers påvirking på voksenlivet

Prosjektansvarlig: **Dag Moster** (dmos@helse-bergen.no), Helse Bergen HF

**Bedret overlevelse av alvorlig syke nyfødte har medført frykt for øket forekomst av mennesker med funksjonsforstyrrelser. Vi har i dag rimelig god oversikt over risiko for død og alvorlig hjerneskader i barnealder, men atskillig mindre oversikt over hvordan det går med de som overlever uten hjerneskader når de har passert barne- og ungdomsalder.**

Etter hvert som nyfødtmedisinen kunne vise til stadig bedre resultater for overlevelse av alvorlig syke nyfødte fra slutten av 70-tallet og utover 80-tallet, fryktet man at økt overlevelse ville medføre en øket forekomst av mennesker med funksjonsforstyrrelser.

Særlig den vellykkete intensivbehandlingen av for tidlig fødte barn medførte en frykt for at økt overlevelse skulle frambringe et stort antall barn med cerebral parese. Dette medførte at det etter hvert ble satt i gang flere mindre oppfølgingsstudier, særlig av barn med lav fødselsvekt for å kartlegge hvilke nevrologiske funksjonsforstyrrelser disse barna får i barnealderen. Disse studiene er ressurskrevende og har kun mulighet for å følge opp mindre populasjoner av barn. De fleste oppfølgingsstudier avsluttes imidlertid i barnealder og det er få data på langtidskonsekvenser hos barn som ikke utvikler alvorlig nevrologiske funksjonsforstyrrelser. De lengste studier som foreligger, omhandler et fåtall barn og har sjeldent oppfølgingstid som strekker seg utover 20 års alder
Vi har i dag rimelig god oversikt over risiko for død og alvorlig hjerneskader i barnealder, men atskillig mindre oversikt over hvordan det går med de som overlever uten hjerneskader når de har passert barne- og ungdomsalder. Hensikten med prosjektet er å undersøke hvordan barn som overlever på tross av ugunstige perinatale forhold som for tidlig fødsel, lav fødselsvekt, seteleie, dårlig Apgar score etc klarer seg som voksne i forhold til utdannelse, inntekt, arbeids- og familieforhold og kriminalitet.

I dette prosjektet er opplysninger fra Medisinsk fødselsregister som har informasjon om alle fødsler i landet siden 1967 koblet til opplysninger om arbeidsledighetstrygd, og andre trygdeytelser fra Rikstrygdeverket, opplysninger om utdannelsesnivå, inntekt og familiestruktur fra Statistisk Sentralbyrå og opplysninger om straffereaksjoner fra Det sentrale straffe og politiopplysningsregister. På denne måten kan vi undersøke hvilke konsekvenser ugunstige perinatale forhold har på funksjonsnivå i voksenlivet. Få andre land er i stand til å gjennomføre en tilsvarende undersøkelse i samme målestokk.

**1 forskningspublikasjoner i 2006:**

Tollånes M, Moster D, Daltveit AK, Irgens L
"Forløsning ved keisersnitt og risiko for alvorlig astma og atopisk eksem"
Norsk Epidemiologi 2006; 16 (Supplement 1). Den fjortende norske epidemiologikonferansen, Trondheim november 2006

Forskerutdanning - dr.grad 911083:

# Nasjonal studie av Addisons sykdom med vekt på epidemiologi, dødsårsaker, assosiert sykdom og subjektiv helse

Prosjektansvarlig: **Martina Moter Erichsen** (mmer@helse-bergen.no), Helse Bergen HF

## Plutselig død kan skyldes Addisons sykdom!

**Binyrebarken produserer hos friske personer de livsviktige hormonene kortisol og aldosteron. Ved svikt i hormonproduksjonen som ved Addisons sykdom, kan situasjonen bli svært alvorlig for den syke. Noen pasienter får ikke diagnostisert sin sykdom før de er døde.**

I den nasjonale studien av primær binyrebarksvikt, også kalt Addisons sykdom, er det ved hjelp av spørreskjema kartlagt pasientenes tilstand før de fikk sin diagnose og startet behandling. Mange var svært syke. Symptomene er vage og kommer snikende. Mange pasienter hadde følt seg dårlige over lang tid og oppsøkt legen sin flere ganger eller gått til flere leger før de fikk oppdaget binyrebarksvikten. Sykdommen kan ramme alle aldersgrupper. Vår eldste pasient var 86 år gammel da hun ble innlagt på sykehus pga svært dårlig almenntilstand. Hun beskrev det selv slik etterpå: ”Alle trodde jeg hadde kreft, men det var det ikke. Det gikk noen dager, og jeg ble bevisstløs, og blodsukkeret var nede på 2. Da kom en av legene på en sykdom han hadde vært borti for mange år siden: Addisons sykdom! Jeg fikk Cortison og kom meg raskt.”

Denne beskrivelsen er ikke uvanlig både for den syke og for legen. Mange leger i vanlig praksis vil aldri få muligheten til å stille diagnosen fordi sykdommen er så sjelden. På Vestlandet er det i en doktoravhandling (Løvås et al) beregnet en prevalens på 140 syke per million innbyggere. En sjelden sykdom med plager som slapphet, svimmelhet, vekttap og nedsatt matlyst, kan være vanskelig å gjenkjenne for den enkelte lege. Mange pasienter ser solbrune ut, og det kan være tegnet som fører legen på sporet. På den annen side har flere syke følt seg avvist fordi de ser uforskammet friske og friluftspreget ut med slank kropp og brun hud.

Noen pasienter har vært akutt innlagt i sykehus pga mistanke om livstruende infeksjoner når den underliggende binyrebarksvikten har vært hovedproblemet. Under oppsporingen av pasienter med primær binyrebarksvikt, har vi kommet over flere sørgelige tilfeller av plutselige dødsfall som har vært uforklarte før obduksjon har avslørt svikt i binyrebarken. Det har vært kvinner, menn og barn som har dødd uventet i forbindelse liten kroppslig påkjenning som for eksempel en forkjølelse eller en mageinfeksjon. Disse hadde ikke fått diagnosen før døden inntraff.

Den farligste livsfasen for pasienter med Addisons sykdom er den tiden som går fra hormonproduksjonen av kortisol og aldosteron er kritisk lav eller fraværende og inntil hormonbehandlingen starter. I den fasen kjenner verken legen eller pasienten til hvilken dødsrisiko pasienten har. Det kan ha forekommet flere plutselige, uventete dødsfall hos personer med ikke erkjent hormonsvikt fra binyrene som vi heller ikke har fanget opp i vår nasjonale studie av sykdommen.

Heldigvis går det bra med de fleste Addisonpasientene fordi de får behandling i tide og kan gjenoppta en normal livsførsel etter kortere eller lengre tid. En av våre pasienter svarte: "Jeg er blitt godt behandlet, lever et normalt liv og tenker sjelden på at jeg er syk.”

Forskningsprosjekt 911199:

# Relation of EPA and DHA content in cellular membranes of red blood cells to clinical outcome in patients hospitalized with chest pain

Prosjektansvarlig: **Dennis W. T. Nilsen** (nide@sus.no), Universitetet i Bergen

## Omega-3 index ved akutt koronarsykdom

**Vi har vist at høydosetilskudd av n-3 fettsyrer har en gunstig effekt på flere biokjemiske markører for koronar hjertesykdom, men det er fortsatt uklart om dette gir uttelling i form av en klinisk gevinst hos koronarsyke med et høyt inntak av omega-3 i kosten.**

Det er utviklet en Omega-3 Index (Harris et al. Circ 2004; 110: 1645-1649) basert på bestemmelse av eicosapentaensyre (EPA) og docosahexaensyre (DHA) i membraner fra røde blodceller (RBC). Vårt prosjekt utføres i samarbeid med Prof. William S. Harris, Kansas City, USA. I prosjektet anvendes Omega-3 indeksen som en prognosemarkør hos pasienter med akutt koronart syndrom (ACS). Indeksen er målt hos 470 pasienter med ACS og hos et tilsvarende antall pasienter med brystsmerter uten ACS. Disse pasientene inngår i en større prognosestudie og er fulgt opp med jevnlige kontroller i 2 år. Vi har foreløpig ikke kunnet påvise noen prognostisk verdi av Omega-3 Index hos pasienter med et høyt inntak av n-3 fettsyrer i kosten, men har funnet en trend mot lavere verdier hos pasienter med førstegangsinfarkt og hjertestans. Flere av våre resultater er presentert som abstrakter ved internasjonale kongresser i 2006. Vi hadde 3 presentasjoner ved AHA (American Heart Association) kongresser, i henv. Phoenix og i Chicago, og 1 presentasjon ved Den internasjonale aterosklerosekongressen i Roma.

Høsten 2006 startet vi opp et nytt prosjekt "Diagnostics and RBC levels of n-3 fatty acids in patients with sudden cardiac arrest", NSD nummer 15259. I denne studien har vi planlagt å inkludere 200 pasienter med prehospital hjertestans. Det vil bli tatt blodprøver av disse pasientene i forbindelse med resusciteringen og av overlevere etter ankomst til sykehuset.

I Argentina er det startet opp en undersøkelse (ARRA-RACS) av n-3 fettsyrer hos pasienter med brystsmerter og ACS i et distrikt med et minimalt inntak av fiskeprodukter. I denne undersøkelsen ønsker vi å teste ut den såkalte "terskelhypotesen", hvor vi prøver å vise at den vesentlige effekten av n-3 fettsyrer er relatert til verdier under en formodet terskelverdi. Vi har analysert fettsyrene i røde blodceller fra de første 100 inkluderte pasientene og finner at de ligger svært lavt i forhold til en tilsvarende pasientpopulasjon i Rogaland.

Det er hittil generert resultater til 4 artikler i internasjonale tidsskrifter. En stipendiat er allerede godt i gang med sitt doktorgradsarbeid med midler fra Det regionale samarbeidsorganet, og vi regner med å kunne engasjere ytterligere en stipendiat i løpet av 2007.

**5 vitenskapelige artikler er publisert i 2006:**

Munk PS, Larsen AI, Fjetland L, Nilsen DW
"Acute occlusion of the left subclavian artery causing a non-ST-elevation myocardial infarction with subacute lung edema due to a coronary subclavian steal syndrome--a case report."
Int J Cardiol. 2006;108(1):139-41
PMID: 16516713

Nilsen DW, Melberg T, Larsen AI, Barvik S, Bonarjee V
"Late complications following the deployment of drug eluting stents."
Int J Cardiol. 2006;109(3):398-401
PMID: 16102858

Melberg T, Nilsen DW, Larsen A, Barvik S, Bonarjee V, Kuiper KK, Nordrehaug JE
"Nonemergent coronary angioplasty without on-site surgical backup: a randomized study evaluating outcomes in low-risk patients."

Am Heart J. 2006;152(5):888-95
PMID: 17070152

Pönitz V, Pritchard D, Grundt H, Nilsen DW
"Specific types of activated Factor XII increase following thrombolytic therapy
with tenecteplase."
J Thromb Thrombolysis. 2006;22(3):199-203
PMID: 17111198

Aarsetøy H, Brügger-Andersen T, Hetland Ø, Grundt H, Nilsen DW
"Long term influence of regular intake of high dose n-3 fatty acids on CD40-ligand,
pregnancy-associated plasma protein A and matrix metalloproteinase-9 following acute myocardial infarction."
Thromb Haemost. 2006;95(2):329-36
PMID: 16493496

**8 forskningspublikasjoner i 2006:**

Hildegunn Aarsetøy, Trygve Brügger-Andersen, Heidi Grundt, Dennis W.T. Nilsen.
"No effect of omega-3 versus corn oil intervention on Pregnancy-Associated Plasma Protein A (PAPP-A) and CD-40 Ligand following an acute myocardial infarction."
Circulation 2006; 113: e301-e381, abstrakt nummer P315.

Hildegunn Aarsetøy, Edward Valente, Andreas Reine, Mohammad A. Mansoor, Heidi Grundt, Dennis W.T. Nilsen.
"No prognostic value of holo-transcobalamin or methylmalonic acid following an acute myocardial infarction."
Circulation 2006; 113: e301-e381, abstrakt nummer P325.

H. Aarsetøy, V. Pönitz, H. Grundt, D. Pritchard, H. Staines, W.S. Harris,
"No Protection of a High Omega-3 Index Following an Acute Myocardial Infarction."
Atherosclerosis 2006; 7 (3): Suppl. pp 449.

Hildegunn Aarsetøy, Volker Pönitz, Heidi Grundt, William S. Harris, Dennis W.T. Nilsen.
"No protection against new cardiac events of a high Omega-3 Index in patients presenting with an acute coronary syndrome."
Circulation 2006:114(18) (Suppl II): abstr 4176.

Pritchard D, Pönitz V, Brügger-Andersen T, Grundt H, Nilsen DW
"Activated Factor XII Type A Strongly Predicts All Cause Mortality after Hospitalisation with Chest Pain."
AACC Annual Meeting, 2006, Chicago, Abstract nr. D52.

Pönitz V, Pritchard D, Brügger-Andersen T, Grundt H, Nilsen DW.
"Changes In Activated Factor XII From Admission To Day 4 Strongly Predict Recurrent Troponin-T Positive Cardiac Events At 30 Days Following Admission For Myocardial Infarction"
Pathophysiol Haemos Thromb2006; 35:199-248

V. Poenitz, T. Brugger-Andersen, D. Pritchard, H. Grundt, D.W.T. Nilsen.
"] Activated Factor XII type A strongly predicts all cause mortality after hospitalisation with TnT negative chest pain"
Eur Heart J 2006, 27(Abstract Suppl), 878

Brügger-Andersen T, Pönitz V, Grundt H, Pritchard D, Nilsen DWT.
"B-Type Natriuretic peptide is a predictor of all cause mortality at long-term follow-up after hospitalization with acute chest pain"
Eur Heart J 2006, 27(Abstract Suppl), 570

**3 forskningsbiobanker er tilknyttet prosjektet:**

ID: Ikke registrert (FHI Biobankregisteret)
"ARgentinean Risk Assessment Registry in ACS"
Ansvarlig institusjon: Helse Stavanger HF
Ansvarshavende: Dennis W.T. Nilsen
Etablert i 2005

ID: 108 (FHI Biobankregisteret)
"RACS - Acute Coronary Syndromes"
Ansvarlig institusjon: Helse Stavanger HF
Ansvarshavende: Nilsen D
Etablert i 2002

ID: 1531 (FHI Biobankregisteret)
"Ischemimarkører og omega-3 indeks ved plutselig hjertedød. REK.nr. 3.2006.232"
Ansvarlig institusjon: Helse Stavanger HF
Ansvarshavende: Dennis W.T. Nilsen
Etablert i 2006

Strategiske midler - sterke miljøer 911140:

# Registerforskning

Prosjektansvarlig: **Ottar Nygård** (onyg@helse-bergen.no), Universitetet i Bergen

## Registersatsing i Helse Vest.

**Universitetet i Bergen har sterke forskergrupper knyttet til det registerepidemiologiske miljø. I Norges forskningsråds evaluering av epidemiologisk forskning ble miljøet evaluert som fremragende. Miljøet har videre status som Locus for registerepidemiologi.**

Universitetet i Bergen har sterke forskergrupper knyttet til det registerepidemiologiske miljø. I Norges forskningsråds evaluering av epidemiologisk forskning ble miljøet evaluert som fremragende. Miljøet har status som Locus for registerepidemiologi ved Det medisinske fakultet. Viktige aktiviteter er Medisinsk fødselsregister, Hjerte-, kar og slagregisteret for Helse Vest (HKS), Helseundersøkelsen i Hordaland (HUSK), Homocysteinundersøkelsen i Hordaland, Mor og barn studien, og Svangerskap, arv og miljøstudien. En viktig samarbeidspartner er Nasjonalt register for leddproteser (Hofteregisteret). HKS-registeret utgjør et viktig forskningsverktøy for årsaksstudier av hjertekarsykdom. Det er også et hjelpemiddel til å vurdere endringer i hjertekarsykdommenes forekomst i befolkningen over tid, og det første manuskriptet er nå innsendt med tanke på publikasjon.

Registermiljøet har omfattende aktivitet knyttet til biobanker for Homocysteinundersøkelsen i Hordaland og Helseundersøkelsen i Hordaland (HUSK). Denne forskningen og aktiviteten er formalisert i LOCUS for homocystein og relaterte vitaminer som ved sitt internasjonalt ledende forskningslaboratorium innen B-vitamin området gir registermiljøet et viktig fortrinn i epidemiologisk forskning. Viktige studier er knyttet til B-vitaminer og hjertekarsykdom og dødelighet. Vi har også studier av B-vitaminer og svangerskap og fødsel, og av kreft i tykk- og endetarm. Her samarbeides med NORCCAP studien, den store norske JANUS biobanken, og den europeiske EPIC biobanken. Ved Hjerteavdelingen på Haukeland Universitetssykehus (HUS) er det bygget opp et omfattende kvalitetssikringssystem og biobank som vil danne grunnlaget for viktige etiologiske studier i de kommende år. To doktorgradsstudier gjennomføres nå i samarbeid mellom HKS, HUS og Stavanger Universitetssykehus. HKS-registeret er et viktig utfallsregister og kompetansesenter for disse studiene. HUS er også kandidat for et nasjonalt Hjerteintervensjons(PCI) - register som vil passe godt inn i Universitetet i Bergen og Helse Vests registerepidemiologiske satsing.

Forskningen ved Medisinsk fødselsregister er knyttet til vitaminer, spesielt folat, svangerskapsforgiftning, risiko for helseproblemer i svangerskap og ved fødsel i søskenflokker og gjennom generasjoner. Store undersøkelser med biobanker er SAM (Svangerskap, Arv og miljø) og Mor og barn studien som drives i samarbeid med Nasjonalt folkehelseinstitutt. SAM - studien er en av de største studier på årsaker til leppe-gane-spalte som er gjennomført internasjonalt. Den vil studere kosthold, røyking, andre miljøfaktorer i samspill med gener som årsaker til leppeganespalte. Mor og barn studien er den største epidemiologiske undersøkelse som er gjennomført i Norge og har som mål å samle inn data på 100,000 gravide kvinner, deres barn og partnere. Formålet er å undersøke livsstil og miljøfaktorers betydning for helseproblemer i svangerskapet, ved fødsel og i barneårene. Medisinsk fødselsregister og HKS-registeret samarbeider om studier av medfødte hjertemisdannelser som ikke er komplett til Medisinsk fødselsregister. Denne aktiviteten vil bli supplert med historiske/aktuelle data fra både Haukeland Universitetssykehus og Rikshospitalet. Dette arbeidet vil vise nytten av å innhente opplysninger fra sykehusopphold for barn under 1 år når det gjelder registrering av medfødte misdannelser og det vil danne grunnlag for studier av årsaker til medfødte hjertefeil i Mor og barn studien.

**36 vitenskapelige artikler er publisert i 2006:**

Gjesdal CG, Vollset SE, Ueland PM, Refsum H, Drevon CA, Gjessing HK, Tell GS
"Plasma total homocysteine level and bone mineral density: the Hordaland Homocysteine Study."

Arch Intern Med. 2006;166(1):88-94
PMID: 16401815

Dyrøy E, Røst TH, Pettersen RJ, Halvorsen B, Gudbrandsen OA, Ueland T, Muna Z, Müller F, Nordrehaug JE, Aukrust P, Berge RK
"Tetradecylselenoacetic Acid, a PPAR Ligand With Antioxidant, Antiinflammatory, and Hypolipidemic Properties."
Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2006
PMID: 17185614

Espehaug B, Furnes O, Havelin LI, Engesaeter LB, Vollset SE, Kindseth O
"Registration completeness in the Norwegian Arthroplasty Register."
Acta Orthop. 2006;77(1):49-56
PMID: 16534702

Vollset SE, Tverdal A, Gjessing HK
"Smoking and deaths between 40 and 70 years of age in women and men."
Ann Intern Med. 2006;144(6):381-9
PMID: 16549850

Specktor P, Cooper JG, Indelman M, Sprecher E
"Hyperphosphatemic familial tumoral calcinosis caused by a mutation in GALNT3 in a European kindred."
J Hum Genet. 2006;51(5):487-90
PMID: 16528452

Eide MG, Skjaerven R, Irgens LM, Bjerkedal T, Oyen N
"Associations of birth defects with adult intellectual performance, disability and mortality: population-based cohort study."
Pediatr Res. 2006;59(6):848-53
PMID: 16641211

Raeder MB, Steen VM, Vollset SE, Bjelland I
"Associations between cod liver oil use and symptoms of depression: The Hordaland Health Study."
J Affect Disord. 2006
PMID: 17184843

Mjøen G, Saetre DO, Lie RT, Tynes T, Blaasaas KG, Hannevik M, Irgens LM
"Paternal occupational exposure to radiofrequency electromagnetic fields and risk of adverse pregnancy outcome."
Eur J Epidemiol. 2006;21(7):529-35
PMID: 16858619

Keijzer MB, den Heijer M, Borm GF, Blom HJ, Vollset SE, Hermus AR, Ueland PM
"Low fasting methionine concentration as a novel risk factor for recurrent venous thrombosis."
Thromb Haemost. 2006;96(4):492-7
PMID: 17003928

Lie RT, Wilcox AJ, Skjoerven R
"Maternal and paternal influences on length of pregnancy."
Obstet Gynecol. 2006;107(4):880-5
PMID: 16582127

Kazaura MR, Lie RT, Skjaerven RS
"Grandparents' age and the risk of Down's syndrome in Norway."
Acta Obstet Gynecol Scand. 2006;85(2):236-40
PMID: 16532921

Eide MG, Skjaerven R, Irgens LM, Bjerkedal T, Oyen N
"Associations of birth defects with adult intellectual performance, disability and mortality: population-based cohort study."
Pediatr Res. 2006;59(6):848-53
PMID: 16641211

Lehmann DJ, Refsum H, Nurk E, Warden DR, Tell GS, Vollset SE, Engedal K, Nygaard HA, Smith AD
"Apolipoprotein E epsilon4 and impaired episodic memory in community-dwelling elderly people: a marked sex difference. The Hordaland Health Study."
J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2006;77(8):902-8
PMID: 16595618

Nordrehaug JE
"[Acute myocarditis and death--are we always late?]"
Tidsskr Nor Laegeforen. 2006;126(16):2114
PMID: 16960999

Clausen T, Øyen N, Henriksen T
"Pregnancy complications by overweight and residential area. A prospective study of an urban Norwegian cohort."
Acta Obstet Gynecol Scand. 2006;85(5):526-33
PMID: 16752229

Melberg T, Nilsen DW, Larsen A, Barvik S, Bonarjee V, Kuiper KK, Nordrehaug JE
"Nonemergent coronary angioplasty without on-site surgical backup: a randomized study evaluating outcomes in low-risk patients."
Am Heart J. 2006;152(5):888-95
PMID: 17070152

Mørkbak AL, Hvas AM, Lloyd-Wright Z, Sanders TA, Bleie O, Refsum H, Nygaard OK, Nexø E
"Effect of vitamin B12 treatment on haptocorrin."
Clin Chem. 2006;52(6):1104-11
PMID: 16613998

Rasmussen S, Irgens LM
"The effects of smoking and hypertensive disorders on fetal growth."
BMC Pregnancy Childbirth. 2006;6:16
PMID: 16630351

Gjessing HK, Lie RT
"Case-parent triads: estimating single- and double-dose effects of fetal and maternal disease gene haplotypes."
Ann Hum Genet. 2006;70(Pt 3):382-96
PMID: 16674560

B-Vitamin Treatment Trialists' Collaboration, B-Vitamin Treatment Trialists' Collaboration
"Homocysteine-lowering trials for prevention of cardiovascular events: a review of the design and power of the large randomized trials."
Am Heart J. 2006;151(2):282-7
PMID: 16442889

Salem M, Rotevatn S, Nordrehaug JE
"Long-term results following percutaneous myocardial laser therapy."
Coron Artery Dis. 2006;17(4):385-90
PMID: 16707963

Gåsemyr K, Irgens LM
"[Abortion--no longer need for research?]"
Tidsskr Nor Laegeforen. 2006;126(21):2832; author reply 2832-3
PMID: 17086234

Nordby KC, Irgens LM, Kristensen P
"Immunological exposures in Norwegian agriculture and pre-eclampsia."
Paediatr Perinat Epidemiol. 2006;20(6):462-70
PMID: 17052281

Nurk E, Refsum H, Tell GS, Ueland PM
"Response."
QJM. 2006;99(9):639-40
PMID: 16931619

Nordrehaug JE, Salem M
"Treatment of chronic refractory angina pectoris--light at the end of the tunnel?"
Eur Heart J. 2006;27(9):1007-9
PMID: 16554312

Vikse BE, Irgens LM, Bostad L, Iversen BM
"Adverse perinatal outcome and later kidney biopsy in the mother."
J Am Soc Nephrol. 2006;17(3):837-45
PMID: 16421228

Refsum H, Nurk E, Smith AD, Ueland PM, Gjesdal CG, Bjelland I, Tverdal A, Tell GS, Nygård O, Vollset SE
"The Hordaland Homocysteine Study: a community-based study of homocysteine, its determinants, and associations with disease."

J Nutr. 2006;136(6 Suppl):1731S-1740S
PMID: 16702348

Basso O, Rasmussen S, Weinberg CR, Wilcox AJ, Irgens LM, Skjaerven R
"Trends in fetal and infant survival following preeclampsia."
JAMA. 2006;296(11):1357-62
PMID: 16985227

Magnus P, Irgens LM, Haug K, Nystad W, Skjaerven R, Stoltenberg C, MoBa Study Group
"Cohort profile: the Norwegian Mother and Child Cohort Study (MoBa)."
Int J Epidemiol. 2006;35(5):1146-50
PMID: 16926217

Bønaa KH, Njølstad I, Ueland PM, Schirmer H, Tverdal A, Steigen T, Wang H, Nordrehaug JE, Arnesen E, Rasmussen K, NORVIT Trial Investigators
"Homocysteine lowering and cardiovascular events after acute myocardial infarction."
N Engl J Med. 2006;354(15):1578-88
PMID: 16531614

Thompson JM, Irgens LM, Rasmussen S, Daltveit AK
"Secular trends in socio-economic status and the implications for preterm birth."
Paediatr Perinat Epidemiol. 2006;20(3):182-7
PMID: 16629692

Botto LD, Lisi A, Bower C, Canfield MA, Dattani N, De Vigan C, De Walle H, Erickson DJ, Halliday J, Irgens LM, Lowry RB, McDonnell R, Metneki J, Poetzsch S, Ritvanen A, Robert-Gnansia E, Siffel C, Stoll C, Mastroiacovo P
"Trends of selected malformations in relation to folic acid recommendations and fortification: an international assessment."
Birth Defects Res A Clin Mol Teratol. 2006;76(10):693-705
PMID: 17029289

Nurk E, Tell GS, Refsum H, Ueland PM, Vollset SE
"Factor V Leiden, pregnancy complications and adverse outcomes: the Hordaland Homocysteine Study."
QJM. 2006;99(5):289-98
PMID: 16613994

Ulvik A, Ueland M, Fredriksen A, Meyer K, Vollset Emil, Hoff G, Schneede J
"Functional inference of the methylenetetrahydrofolate reductase 677 C gt; T and 1298A gt; C polymorphisms from a large-scale epidemiological study."
Hum Genet. 2006
PMID: 17115185

Ulvik B, Wentzel-Larsen T, Hanestad BR, Omenaas E, Nygård OK
"Relationship between provider-based measures of physical function and self-reported health-related quality of life in patients admitted for elective coronary angiography."
Heart Lung 2006; 35(2):90-100
PMID: 16543037

Nilsen RM, Vollset SE, Gjessing HK, Magnus P, Meltzer HM, Haugen M, Ueland PM
"Patterns and predictors of folic acid supplement use among pregnant women: the Norwegian Mother and Child Cohort Study."
Am J Clin Nutr. 2006;84(5):1134-41
PMID: 17093167

**5 forskningspublikasjoner i 2006:**

Fahlén.M, Cooper.J, Eliasson., Hallgren.P, Odén. A, Ramebäck. J.
"Sharing information with the patient in a diabetes management system."
Poster: Therapeutic Patient Education meeting in Florence April 2006

Irgens, LM (redaktør)
"Fødsler i Norge 2003/2004. Årsrapport, medisinsk fødselsregister (annual report, medical birth registry of norway). Folkehelseinstituttet/Universitetet i Bergen (Norwegian Institute of Public Health/ University of Bergen) isbn 82-7454-041-7"
Bergen 2006

Lie, RT
"An international perspective on anencephaly and spina bifida: prevalences by the turn of the century. In wyszynski df ed. Neural tube defects: from origin to treatment."
Oxford University Press. New York, 2006;117-32.

Vatten LJ, Kristensen P, Irgens LM.
"Tidlig eksponering og senere sykdom"
Norsk Epidemiologi 2006;15:3-4.

**1 doktorgrader er avlagt i 2006:**

Salem MA
"Percutaneous myocardial laser in chronic refractory angina pectoris - clinical and experimental studies"
Januar 2006
Hovedveileder: Jan Erik Nordrehaug

**5 forskningsbiobanker er tilknyttet prosjektet:**

ID: 163 (FHI Biobankregisteret)
"4S-biobanken i Bergen. The Scandinavian Simvastatin Survival Study"
Ansvarlig institusjon: Helse Bergen HF
Ansvarshavende: Nygård O
Etablert i 1993

ID: 206 (FHI Biobankregisteret)
"HJERTEBIOBANKEN (Forskningsbiobank ved Hjerteavdelingen, Haukeland Universitetssykehus)"
Ansvarlig institusjon: Helse Bergen HF
Ansvarshavende: Nygård O
Etablert i 2000

ID: 134 (FHI Biobankregisteret)
"Helseundersøkelsen i Hordaland 1997-99 (HUSK)"
Ansvarlig institusjon: Annen institusjon
Ansvarshavende: Helga Refsum på vegne av styri
Etablert i 1997

ID: 153 (FHI Biobankregisteret)
"Biobanken for homocysteinundersøkelsene i Hordaland"
Ansvarlig institusjon: Annen institusjon
Ansvarshavende: Refsum H
Etablert i 1992

ID: 169 (FHI Biobankregisteret)
"Den norske Mor og Barn undersøkelsen"
Ansvarlig institusjon: Annen institusjon
Ansvarshavende: Stoltenberg C
Etablert i 1999

Forskerutdanning - dr.grad 911067:

# Legesøkningsatferd og pasientpreferanser for valg av behandling belyst ved tilstanden urinkontinens hos kvinner

Prosjektansvarlig: **Máire O'Donnell** (maire.odonnell@isf.uib.no), Universitetet i Bergen
Prosjektet er tilknyttet Kvinnehelsestrategi i Nasjonal helseplan.

## Urinary incontinence: studies in treatment decisions

**The purpose of this study is to increase our knowledge about help-seeking behaviour and preferences for involvement in treatment decision-making among women with urinary incontinence.**

Urinary incontinence (UI) is a common condition among women with as many as 25-40% of adult women having UI. Different treatment options exist which can be provided either in a general practice or hospital setting depending on the type of treatment proposed.

Despite treatment options being available only a fourth of women with UI have consulted a doctor about their condition. Many of the explanations given to explain why women do not seek help for UI relate to women's lack of knowledge of UI and treatment options. It is important for clinicians and health care planners to know how many women seek help about their UI and what factors characterize them as a group so that they can estimate patient load and consider more active ways of informing women with UI about their condition and treatment options.

In recent years there has been a move towards involving patients more in decisions about their health care. Previous research on people's preferences for involvement in health-care decisions has provided conflicting results. Some studies report that people want to be involved and others report that many people prefer to leave treatment decisions to their doctors. It is therefore important to ask people if they want to be involved in decisions about their health care and what factors might influence people's preferences for involvement. Health care professionals' awareness of patients' preferences for involvement in decision-making can help improve communication between doctors and patients and the quality of care provided.

In this study, using data collected from postal or telephone surveys in different European countries we explore: the number of women with UI who consult a doctor about their condition and factors associated with help-seeking behavior; the types of health care professionals women consult about their UI; and patients' preferences for involvement in treatment decision-making and factors associated with these preferences.

One of our surveys focuses on a Norwegian population of community-dwelling women with UI and explores whether role preferences change when considering UI treatment decision-making compared to treatment decision-making generally and what factors are associated with role preferences.
Progress report for 2006

All date has been collected and the project is now in the analyses and writing phase.

Manuscripts accepted in 2006

- "The role of general practitioners in the initial management of women with urinary incontinence in France, Germany, Spain and the UK" accepted by the European Journal of General Practice.
- "Role preferences for involvement in treatment decision-making among European women with urinary incontinence" was submitted and accepted by Social Science and Medicine.

Manuscripts in progress:

- "Preferences for involvement in treatment decision-making among Norwegian women with urinary incontinence". Working on final draft, planning to submit in Spring 2007.

- “Preferences for involvement in treatment decision-making generally and in hormone replacement and urinary incontinence treatment decision-making specifically”. Working on a final draft, planning to submit in Spring 2007.
- Other publications: “Preferences for involvement in treatment decision-making among Norwegian women with urinary incontinence”. An oral and poster presentation to be given at the XXIII NUGA Congress, Helsinki, Finland in January 2007.
- PhD Summary: Planning to write up the PhD summary in Spring 2007 and to submit this by Summer 2007.

**1 forskningspublikasjoner i 2006:**

O Donnell M, Hunskaar S, Viktrup L
"The role of GPs in the initial management of women with urinary incontinence in France, Germany, Spain and the UK"
ISPOR Ninth Annual European Congress, 28-31 October, Copenhagen, Denmark, 2006

Forskningsprosjekt 911216:

# Synshemming hos barn og unge under 20 år

Prosjektansvarlig: **Eyvind Rødahl** (erod@helse-bergen.no), Helse Bergen HF
Prosjektet er tilknyttet Nasjonal strategi for habilitering og rehabilitering i Nasjonal helseplan.

---

**Synshemming hos barn og unge er et betydelig helseproblem med vidtrekkende konsekvenser for barnet og familien. Etter at Blindekartoteket ble lagt ned i 1995 foreligger det ingen landsomfattende oversikt over dette problemet.**

I dette prosjektet blir synshemmede barn og unge identifisert via synspedagogisk senter i hvert fylke. Etter innhenting av aktivt samtykke vil oftalmologiske og generelle medisinske opplysninger bli fremskaffet fra de synspedagogiske sentra. Disse dataene vil kobles mot ulike registre inklusive Medisinsk Fødselsregister og registre for tildeling av hjelpemidler og trygdeytelser. Dermed vil vi finne frem til mulige årsaker/risikofaktorer for synshemning hos barn, hvilke tilleggshandikap de har og kunne vurdere om tilgang til hjelpemidler og habiliteringstiltak er adekvat. Studien vil være et viktig forprosjekt til en videreføring av Blindekartoteket. Dette er tenkt i form av et nasjonalt register over svaksynte barn og unge og er foreslått lagt til Bergen. Identifisering og nærmere utredning av "diagnoseløse" pasienter er etterspurt av pasientorganisasjonene, og vil være en naturlig oppfølging av prosjektet. Databasen vil være et unikt utgangspunkt for videre arbeid med synshemming hos barn.

Prosjektet er nå i en fase med datainnsamling. Vi har så langt fått inn ca. 900 samtykker fra samtlige fylker. Det er innhentet opplysninger fra ca. 250 av disse, hovedsaklig fra Rogaland, Hordaland og Vestfold. Vi vil i 2007 reise rundt til øvrige synspedagogiske sentra for å innhente opplysninger på de resterende personene. Bearbeiding av data og kobling mot andre registre vil deretter bli gjennomført.

**1 vitenskapelige artikler er publisert i 2006:**

Rødahl E, Van Ginderdeuren R, Knappskog PM, Bredrup C, Boman H
"A second decorin frame shift mutation in a family with congenital stromal corneal dystrophy."
Am J Ophthalmol. 2006;142(3):520-1
PMID: 16935612

Nasjonalt kvalitetsregister 911311:

# Nasjonalt diabetesregister for voksne

Prosjektansvarlig: **Sverre Sandberg** (sverre.sandberg@isf.uib.no), Helse Bergen HF
Prosjektet er tilknyttet Nasjonal strategi for diabetesområdet i Nasjonal helseplan.

---

**Undersøkelser viser at diabetesomsorgen i Norge ikke er optimal. Norsk diabetesregister for voksne er et verktøy og kilde til informasjon for klinisk, epidemiologisk og genetisk forskning for å fremme diabetesomsorgen. I tillegg vil data fra registeret resultere i bedre retningslinjer for behandling og oppfølging av voksne med diabetes.**

Diabetes skyldes insulinmangel (type 1) eller en kombinasjon av insulinmangel og nedsatt virkning av egenprodusert insulin (type 2) forårsaket av arv og livsstil. Sykdommen er kronisk og progressiv med fare for alvorlige akutte komplikasjoner (meget høyt eller lavt blodsukker) og senkomplikasjoner (hjerte- og karsykdom, øyekomplikasjoner, nyreskader og skader på nervesystemet). Behandling av type 1-diabetes foregår hovedsakelig i spesialisthelsetjenesten, mens personer med type 2-diabetes i hovedsak behandles i allmennpraksis. Det er stort behov for samarbeid på tvers av nivåene i helsetjenesten.
Det er estimert at antallet personer i Norge med kjent diabetes er ca. 120 000 og at det er 80 000 med ikke diagnostisert type 2. Dette vil trolig øke til 240 000 (diagnostisert og ikke diagnostisert) i år 2030. Mange eldre har komplikasjoner alt ved diagnosetidspunktet. Tidlig påvisning av sykdommen og optimal behandling kan bedre livskvalitet og leveutsikter, men undersøkelser viser at diabetesomsorgen i Norge ikke er optimal.
I samarbeid med registrene for barn og ungdom med diabetes og fagmiljøet har Norsk kvalitetsforbedring av laboratorievirksomhet utenfor sykehus (NOKLUS) startet arbeidet med å bygge opp et register over personer med diabetes over 18 år fra hele landet. Datatilsynet har gitt konsesjon til registeret, og Regional etisk komité har gitt tillatelse til å opprette en biobank. I 2006 har det i hovedsak vært arbeidet med utvelgelse av hvilken informasjon om den enkelte person som skal inngå i registeret, samt med rutiner for innsamling av data fra allmennpraksis og spesialisthelsetjenesten. Det er laget rutiner for elektronisk registrering fra allmennpraksis, mens data fra sykehus vil baseres på webbasert skjemautfylling.
Datainnsamling og innhenting av biologisk materiale vil starte i 2008. Registeret vil inneholde 36 variabler med bakgrunnsinformasjon (bl.a. type diabetes, diagnoseår, røykestatus, egenmåling av blodsukker), kliniske data (bl.a. undersøkelse av øyne, føtter og blodtrykk), rutinemessige laboratorieanalyser, oversikt over senkomplikasjoner og medikamentell behandling av diabetes og hjerte- og karsykdom. Det kan også innhentes informasjon fra andre registre, for eksempel Kreftregisteret og et fremtidig register over personer med hjerte- og karsykdom. I tillegg kan opplysningene i registeret sees i sammenheng med andre, men anonymiserte data fra konsultasjoner i allmennpraksis. Slik blir det mulig å undersøke hvor fullstendig registreringen er i den enkelte legepraksis, og å lage oversikter over antall personer med høye blodsukkerverdier som ikke har fått satt diabetesdiagnosen. Slike data fremskaffes ved bruk av programvaren NOKLUS Praksisprofil.
Det vil bli utarbeidet tilbakemeldinger basert på data fra registreringsenhetene (for eksempel den enkelte legepraksis eller sykehuspoliklinikk) og denne informasjonen vil bli sammenstilt med data fra andre deltakere (såkalt benchmarking). For allmennpraktikere er det startet arbeid med å utvikle temaer til bruk i videre- og etterutdanningen basert på tilbakemeldingen. NOKLUS er involvert i et internasjonalt samarbeid mht. diabetesomsorgen i ulike europeiske land (EU-prosjektet BIRO), og registerdata vil bli brukt i denne sammenheng.

**1 forskningsbiobanker er tilknyttet prosjektet:**

ID: 1108 (FHI Biobankregisteret)
"Norsk diabetesregister for voksne (dvs. personer som er 18 år eller eldre)"
Ansvarlig institusjon: Haraldsplass Diakonale Sykehus
Ansvarshavende: Sandberg Sverre
Etablert i Ukjent

Forskningsprosjekt 911113:

# Registerforskning ved Nasjonalt kompetansesenter for porfyrisykdommer

Prosjektansvarlig: **Sverre Sandberg** (sverre.sandberg@isf.uib.no), Helse Bergen HF
Prosjektet er tilknyttet Nasjonalt kompetansesenter i porfyrisykdommer (NAPOS).

## Nasjonalt porfyriregister

**Nasjonalt kompetansesenter for porfyrisykdommer (NAPOS) har nå etablert et register over personer som er diagnostisert med porfyrisykdom. Registeret er tildelt konsesjon fra Datatilsynet. Registerets formål er hovedsakelig forskning og utvikling, men vil også være et nyttig verktøy ved utredning, behandling og forebygging av sykdom.**

### Kort om porfyri

Porfyrier er en gruppe sjeldne sykdommer som vanligvis er arvelige. Plagene ved disse sykdommene skyldes en økt mengde porfyriner i kroppen. I Norge er det registrert seks ulike porfyrisykdommer. Plager som f.eks. magesmerter, psykiske symptomer, lammelser, unormal lysømfintlighet eller blemmer/sår på huden kan forekomme ved de ulike porfyriene. Slike symptomer kan til forveksling likne dem som finnes ved en rekke andre sykdommer og det kan ofte være vanskelig å stille en porfyridiagnose.

### Hva er NAPOS?

NAPOS er tilknyttet Laboratorium for klinisk biokjemi (LKB) ved Haukeland Universitetssykehus, og arbeider for å bedre diagnostikk, behandling og forebyggende behandling for porfyripasienter i hele landet. Leger ved NAPOS rådgir både helsepersonell og pasienter om porfyri. Mer informasjon om NAPOS og porfyri finnes på www.napos.no

### Nasjonalt porfyriregister

For å få stort nok pasientmateriale til forskning er det en stor fordel å kunne samle inn data til et register. NAPOS har derfor etablert et landsdekkende medisinsk kvalitetsregister. Registerets formål er hovedsakelig forskning og utvikling, men vil også være et nyttig verktøy ved utredning, behandling og forebygging av sykdom. Registeret ble tildelt konsesjon fra Datatilsynet i juni 2002.

Datainnsamlingen består hovedsakelig av at pasientene fyller ut et spørreskjema. Det er utarbeidet egne spørreskjemaer for de ulike sykdommene. Hver enkelt pasient mottar en pakke som inneholder et invitasjonsbrev, spørreskjema, informasjonsskriv, samtykkeerklæring, brosjyre, personlig ID-kort samt en frankert svarkonvolutt. Alle opplysninger innhentes etter skriftlig informert samtykke fra den registrerte. Registeret har også en egen forskningsbiobank som inneholder urinprøver fra registrerte personer. Porfyriregisteret er nå i full drift, og det er hittil registrert over 490 personer med porfyrisykdom i registerets database. Registeret har etablert rutiner for utsending av spørreskjema til alle nye personer som får porfyridiagnose. Det er også utarbeidet et oppfølgingsskjema som sendes til alle registrerte pasienter hvert andre år, for oppdatering av allerede registrerte opplysninger.

### Registerforskning ved NAPOS

Flere forskningsprosjekter er startet opp, og NAPOS har knyttet til seg både doktorgradskandidat, forsker og i tillegg medisinerstudenter, både fra forskningslinjen og for særoppgaveprosjekt. Forskningsprosjektene omfatter både flere av porfyrisykdommene og også flere typer forskning. En gruppe forskningsprosjekter følger et utvalg av pasienter i registeret for å se hvordan porfyrinutskillelsen varierer med pasientens tilstand. Dette er av stor verdi for å avgjøre diagnostisk og klinisk hva som egentlig er et porfyrianfall og for å kartlegge karakteristika ved anfallene. En annen gruppe prosjekter ser på relasjonen mellom kliniske data og biokjemiske - og molekylærbiologiske funn ved ulike porfyrisykdommer. Eksempler: Hva avgjør den kliniske penetrans ved porfyri? Norge har en høy prevalens av porfyria cutanea tarda (PCT), spesielt den arvelige typen – kan dette tilskrives to foundermutasjoner, når oppstod disse og hvor? Kan vi vha. klinikk og biokjemi skille arvelig fra sporadisk PCT? Kan man utfra kliniske, biokjemiske og molekylæbiologiske data predikere

hvilke pasienter med erytropoietisk protoporfyri som får leversvikt? Dette er noen av problemstillingene vi ønsker å belyse ved hjelp av data fra porfyriregisteret.

**1 vitenskapelige artikler er publisert i 2006:**

Aarsand AK, Petersen PH, Sandberg S
"Estimation and application of biological variation of urinary delta-aminolevulinic acid and porphobilinogen in healthy individuals and in patients with acute intermittent porphyria."
Clin Chem. 2006;52(4):650-6
PMID: 16595824

**1 forskningsbiobanker er tilknyttet prosjektet:**

ID: 84 (FHI Biobankregisteret)
"Biobank for Nasjonalt porfyriregister"
Ansvarlig institusjon: Helse Bergen HF
Ansvarshavende: Sandberg S
Etablert i 2002

Forskningsprosjekt 911025:

# Barn i Bergen

Prosjektansvarlig: **Kjell Morten Stormark** (Kjell.Stormark@rbup.uib.no), Universitetet i Bergen
Prosjektet er tilknyttet Opptrappingsplanen for psykisk helse i Nasjonal helseplan.

---

**Barn i Bergen er en undersøkelse av psykisk helse og utvikling hvor tre årskull barn følges frem til voksen alder. Målet er å få vite mer om barns følelsesmessige utvikling og hvordan ulike problemer påvirker barnet i hverdagen. Med slik kunnskap kan vi forebygge at barn får problemer og sikre at de får tidlig og riktig hjelp.**

Runde 1, 2002-2004: Første runde startet høsten 2002 med spørreskjema til foreldre og lærere til barn i 2. til 4. skoleår, i alt ca 9500 barn. Alle kommunale og private grunnskoler i Bergen og Sund deltok i undersøkelsen. Ut fra svarene på spørreskjemaet ble så vel 1000 foreldre intervjuet om barnets trivsel og utvikling. Til sist ble ca 300 barn valgt ut til en mer omfattende undersøkelse.

Resultatene viste at 7 % av barna oppfylte diagnostiske kriterier for en eller flere psykiske vansker (Heiervang et al, in press). Den hyppigste diagnosegruppen i hele utvalget er angstproblem, atferdsvansker og oppmerksomhetsvansker. I forhold til atferds- og oppmerksomhetsvansker er det en betydelig overvekt av gutter, mens det er ingen kjønnsforskjell i forhold til angst. Mange barn med psykiske vansker får ikke behandling: Bare en fjerdedel av barn med angst og knapt halvparten av barna med atferdsvansker eller hyperaktivitet hadde kontakt med spesialisthelsetjenesten. Det er færre jenter enn gutter som er i kontakt med hjelpeapparatet for psykiske vansker.

Kunnskap nytter: Vi håper at foreldre og lærere gjennom undersøkelsen vil få mer kunnskap om barns psykiske helse, og at vi har bidratt til å sette dette viktige temaet i større grad på dagsordenen. Informasjon fra undersøkelsen om hyppighet av problemer, risikofaktorer og hjelpebehov er allerede blitt brukt i regjeringens strategi og planlegging. Det har også gitt opphav til nye forskningsprosjekter om mestring, forebygging og effektiv behandling av vansker hos barn.

Runde 2 våren 2006. Trinn 1: Det er nå gått tre år siden forrige spørreskjemarunde, og våren 2006 ble runde 2 av undersøkelsen gjennomført, rettet mot alle barn i 5-7 klasse. Informanter var nå foreldre, lærere og barna selv. Foreldre til 5198 barn samtykket til deltagelse, dvs. en oppslutning på 58 %. Det er noe lavere enn i første runde, men likevel akseptabelt med tanke på den store målgruppen for undersøkelsen. Nå vil vi få vite i hvilken grad problemene er redusert eller blitt verre. Slik informasjon er viktig for å vite når og hvor en skal forebygge og sette inn ressurser tidlig.

Noen barn er nå på vei inn i pubertet, og vi forventer at vi vil få mer kunnskap om problemer som ofte er knyttet til puberteten, slik som spiseforstyrrelse, alvorlige atferdsvansker og andre emosjonelle problem. Igjen er det viktig å få dokumentert når slike problemer starter for å komme tidlig til med hjelpetiltak.

Trinn 2 i andre runde er det samme intervjuet som ved trinn 2 ved første runde. Intervjuet vil foregå etter at spørreskjemaene er returnert, det vil si vinteren 2007. I denne runden vil alle som deltar i spørreskjemafasen, også inviteres til å gi mer detaljert informasjon om barnet og familien over internett.

Hvem står bak undersøkelsen? Ansvarlig for undersøkelsen er Unifob Helse, Regionsenter for barn og unges psykiske helse, region vest. Undersøkelsen støttes bla. av Norges Forskningsråd, Universitetet i Bergen, Helse Bergen HF og Helse Vest RHF. Barn i Bergen gjennomføres i samarbeid med Bergen kommune og med tillatelse fra Regionaletisk komité for medisinsk forskningsetikk, Vest, Personvernombudet for forskning og Norsk samfunnsvitenskapelig datatjeneste AS.

Prosjektledelsen består av overlege dr.med. Einar Heiervang, professor fil.dr. Mikael Heimann, forsker dr.psychol. Astri Lundervold og forskningsleder ved RBUP og leder for Barn i Bergen undersøkelsen dr.psychol Kjell Morten Stormark.

Forskningsprosjekt 911116:

# Kvinnelige kjønnshormoner og astma/allergi

Prosjektansvarlig: **Cecilie Svanes** (cecilie.svanes@med.uib.no), Universitetet i Bergen
Prosjektet er tilknyttet Kompetansesenter for klinisk forskning.
Prosjektet er tilknyttet Kvinnehelsestrategi i Nasjonal helseplan.

## Astma, allergi og hormonelle forhold hos kvinner

**Astma og allergi øker i forekomst og medfører betydelige plager, høyt medisinforbruk og høyt sykefravær. Årsaksforholdene er kun delvis forstått, og betydningen av kvinnelige kjønnshormoner har vært uklar. Våre undersøkelser tyder på at virkningen av kvinnelige kjønnshormoner på luftveiene er avhengig av metabolsk tilstand.**

### Prosjektets målsetning og materiale

Vi undersøker hvordan astma og allergi varierer med naturlige og medikamentelle hormonelle forhold hos kvinner, slik som graviditet, menstruasjonssyklus, p-piller og hormon substitusjonsterapi (HRT), samt med aktuelle kjønnshormonnivåer. Vi beskriver også disse faktorenes variasjon i Europa. Gjennom samarbeid i en internasjonal forskergruppe med gynekologer, lungemedisinere og epidemiologer, arbeider vi med data fra to internasjonale EU-finansierte befolkningsundersøkelser, European Community Respiratory Health Survey (ECRHS) og Respiratory Health in Northern Europe (RHINE), omfattende 27.000 menn og kvinner fra 29 senter i den vestlige verden.

### Samarbeid med Barcelona

Vi har i 2006 kontinuert vårt samarbeid med de anerkjente forskerne Josep Anto og Jordi Sunyer ved Municipal Institute of Medical Research (IMIM) i Barcelona. Forskere fra vår gruppe har hatt et opphold i Barcelona, og statistiker Estel Plana fra IMIM var i Bergen i vel en uke og arbeidet sammen med Bergensgruppen med analyser til 4 artikler, samt hadde bl.a. foredrag for Bergen Respiratory Research Group.

### Resultater fra 2006

Vi har i 2006 publisert en artikkel som viser hvordan risikoen for astma er høyere hos kvinner som bruker hormonsubstitusjon (HRT), men at dette kun gjelder hos dem som er slanke. Arbeidet antyder et samspill mellom kjønnshormoner og metabolske forhold i virkning på luftveiene. Artikkelen er publisert i det mest anerkjente europeiske lungehelsetidsskriftet og har vakt stor internasjonal oppmerksomhet. En artikkel som enda ikke er publisert men sendt til tidskrift antyder at HRT også virker inn på lungefunksjon, og at fase i overgangsalderen i tillegg til kroppsmasseindex har betydning for virkningen av HRT på luftveiene.

Vi har videre presentert et arbeid som viser hvordan kvinner med uregelmessig menstruasjon har lavere lungefunksjon i tillegg til at de har øket forekomst av astma. Av arbeidet fremgår at uregelmessig menstruasjon, overvekt og lav fysisk aktivitet alle er forbundet med mer astma og lavere lungefunksjon, uavhengig av hverandre. Disse tre risikofaktorene er alle tre knyttet til ugunstig metabolsk profil og høyere insulinresistanse.

Et abstrakt som viser hvordan p-pillebruk er forbindet med astmarisiko, ble presentert på det europeiske lungemøte i 2006. Arbeidet viser at for p-piller er virkningen på luftveiene avhengig av kroppsmasseindeks, kun for de overvektige er p-piller forbundet med økning i astmarisiko.

### Konklusjon

Da vi startet med dette feltet, var litteraturen om kvinnelige kjønnshormoner og asthma uklar og full av motsetninger. Vi har utviklet en hypotese om at virkningen av kjønnshomonene på luftveiene ser ut til å være nært knyttet til metabolsk tilstand. Det arbeidet vi har gjort i 2006 bekrefter videre denne hypotesen som ser ut til å være et gjennombrudd.

**10 vitenskapelige artikler er publisert i 2006:**

Janson C, Künzli N, de Marco R, Chinn S, Jarvis D, Svanes C, Heinrich J, Jõgi R, Gislason T, Sunyer J, Ackermann-Liebrich U, Antó JM, Cerveri I, Kerhof M, Leynaert B, Luczynska C, Neukirch F, Vermeire P, Wjst M, Burney P
"Changes in active and passive smoking in the European Community Respiratory Health Survey."
Eur Respir J. 2006;27(3):517-24
PMID: 16507851

Svanes C, Zock JP, Antó J, Dharmage S, Norbäck D, Wjst M, Heinrich J, Jarvis D, de Marco R, Plana E, Raherison C, Sunyer J
"Do asthma and allergy influence subsequent pet keeping? An analysis of childhood and adulthood."
J Allergy Clin Immunol. 2006;118(3):691-8
PMID: 16950289

Chinn S, Jarvis D, Svanes C, Burney P
"Sources of variation in forced expiratory volume in one second and forced vital capacity."
Eur Respir J. 2006;27(4):767-73
PMID: 16585084

Gunnbjörnsdóttir MI, Franklin KA, Norbäck D, Björnsson E, Gislason D, Lindberg E, Svanes C, Omenaas E, Norrman E, Jõgi R, Jensen EJ, Dahlman-Höglund A, Janson C, RHINE Study Group
"Prevalence and incidence of respiratory symptoms in relation to indoor dampness: the RHINE study."
Thorax. 2006;61(3):221-5
PMID: 16396946

Chinn S, Downs SH, Anto JM, Gerbase MW, Leynaert B, de Marco R, Janson C, Jarvis D, Künzli N, Sunyer J, Svanes C, Zemp E, Ackermann-Liebrich U, Burney P, ECRHS, SAPALDIA
"Incidence of asthma and net change in symptoms in relation to changes in obesity."
Eur Respir J. 2006;28(4):763-71
PMID: 16870655

Gómez Real F, Svanes C, Björnsson EH, Franklin KA, Franklin K, Gislason D, Gislason T, Gulsvik A, Janson C, Jögi R, Kiserud T, Norbäck D, Nyström L, Torén K, Wentzel-Larsen T, Omenaas E
"Hormone replacement therapy, body mass index and asthma in perimenopausal women: a cross sectional survey."
Thorax. 2006;61(1):34-40
PMID: 16244093

Chinn S, Janson C, Svanes C, Dharmage S, Jarvis D
"The relation of adult bronchial responsiveness to serious childhood respiratory illness in the ECRHS."
Respir Med. 2006
PMID: 17049442

Shaaban R, Leynaert B, Soussan D, Anto JM, Chinn S, de Marco R, Garcia-Aymerich J, Heinrich J, Janson C, Jarvis D, Sunyer J, Svanes C, Wjst M, Burney PG, Neukirch F, Zureik M
"Physical Activity and Bronchial Hyperresponsiveness: European Community Respiratory Health Survey II."
Thorax. 2006
PMID: 17121869

Heinrich J, Bedada GB, Zock JP, Chinn S, Norbäck D, Olivieri M, Svanes C, Ponzio M, Verlato G, Villani S, Jarvis D, Luczynska C
"Cat allergen level: its determinants and relationship to specific IgE to cat across European centers."
J Allergy Clin Immunol. 2006;118(3):674-81
PMID: 16950287

Zock JP, Heinrich J, Jarvis D, Verlato G, Norbäck D, Plana E, Sunyer J, Chinn S, Olivieri M, Soon A, Villani S, Ponzio M, Dahlman-Hoglund A, Svanes C, Luczynska C
"Distribution and determinants of house dust mite allergens in Europe: the European Community Respiratory Health Survey II."
J Allergy Clin Immunol. 2006;118(3):682-90
PMID: 16950288

**9 forskningspublikasjoner i 2006:**

F. G. Real, C. Svanes, J. M. Anto, E. Plana, C. Janson, D. Jarvis, M. Wjst, E. Omenaas, B. Leynaert, J. Sunyer

"Associations of menstrual irregularity with asthma and lung function according to BMI and physical activity"
ERJ 2006; 28: suppl 50

S. Chinn, C. Svane, C. Janson, S. Dharmage, D. L. Jarvis
"The association of adult bronchial responsiveness with serious respiratory disease and pet-keeping in childhood;"
ERJ 2006; 28: suppl 50.

B. N. Laerum, C. Svanes, T. Wentzel-Larsen, A. Gulsvik, E. Norrman, K. Franklin, K. Toren, R. Jogi, C. Janson, T. Gislason, E. R. Omenaas
"Childhood fish intake and adult asthma risk;"
ERJ 2006; 28: suppl 50.

C. Janson, N. Künzli, S. Chinn, D. Jarvis, J. Heinrich, J. P. Zock, K. Torén, R. de Marco, C. Svanes, P. Burney
"Long term effects of environmental tobacco smoke in the European Community Respiratory Health Survey II;"
ERJ 2006; 28: suppl 50

C. Svanes, J. Sunyer, E. Plana, J. M. Antó, on behalf of the Early Life Working Group
"Early life origins of adult lung function"
ERJ 2006; 28: suppl 50

F. Macsali, F. G. Real, E. R. Omenaas, C. Svanes, RHINE Study Group
"Oral contraception, body mass index and asthma. A cross-sectional survey"
ERJ 2006; 28: suppl 50.

D. Norback, J. P. Zock, J. Heinrich, C. Svanes, J. Sunyer, N. Kunzli, S. Villani, M. Olivieri, A. Soon, E. Plana, D. Jarvis
"Onset of asthma in relation to indoor moulds and building dampness: a nine year follow up study within ECRHS-II"
ERJ 2006; 28: suppl 50.

C. Raherison, A. Guenegou, M. Wjst, C. Svanes., D. Jarvis, P. Burney, F. Neukirch, B. Leynaert
"Effect of environment in childhood on asthma and sensitisation in a cohort of adults"
ERJ 2006; 28: suppl 50

The epidemiology of cat specific and house dust mite specific IgG4 in a community based sample of adults
"D. L. Jarvis, J. Heinrich, G. Verlato, C. Svanes, P. Burney"
ERJ 2006; 28: suppl 50

Korttidsprosjekt 911291:

# Svangerskapsforhold og senere nyresykdom hos mor og barn

Prosjektansvarlig: **Bjørn Egil Vikse** (bnev@helse-bergen.no), Helse Bergen HF
Prosjektet er tilknyttet Nasjonalt kompetansesenter for nefropatologi.

## Svangerskapsforgiftning kan gi nyresykdom

**Vi har i 2006 påvist at kvinner som får svangerskapsforgiftning har økt risiko for å få nyresykdom senere i livet. Videre har vi påvist at barn som blir født med lav fødselsvekt har økt risiko for å utvikle nyresvikt i løpet av de første 40 leveår. Studiene utgår fra Medisinsk Fødselsregister, Norsk Nyrebiopsiregister og Norsk Nyresviktregister.**

**Delprosjekt 1:**
En studie fra Medisinsk Fødselsregister har tidligere funnet en sterk sammenheng mellom svangerskapsforgiftning og senere hjerte- og karsykdom hos kvinner. Nyresykdom har vist seg å ofte ha de samme risikofaktorene som hjerte- og karsykdom, men eventuelle sammenhenger mellom svangerskapsforgiftning og nyresykdom har vært lite studert.

Vi har i Norge en unik mulighet til å studere dette da vi har svært gode medisinske registre og i våre studier har vi kombinert data fra Medisinsk fødselsregister, Det norske nyrebiopsiregisteret og Norsk Nyresviktregister.

Det første arbeidet i prosjektet ble publisert i Journal of the American Society of Nephrology med tittelen ”Adverse perinatal outcome and later kidney biopsy in the mother.” I dette arbeidet fulgte vi opp alle kvinner som hadde født sitt førstefødte barn i Norge fra 1967 til 1998 og undersøkte om kvinner som hadde gjennomgått svangerskapsforgiftning hadde økt risiko for å få nyresykdom. Kvinner med svangerskapsforgiftning hadde ca 3 ganger større risiko for å få nyresykdom sammenliknet med kvinner som ikke hadde svangerskapsforgiftning. Svangerskapsforgiftning som resulterte i barn med fødselsvekt under 1,5 kg hadde 17 ganger økt risiko for å få nyresykdom. Dette tydet på at risikoen for nyresykdom øker med mer alvorlig svangerskapsforgiftning og sammenhengen var overraskende sterk. Vi var også overrasket over at risikoen var lik for alle typer nyresykdom.

Vi har nå gått i gang med videre studier for å undersøke dette nærmere. Det første steget vil blir å undersøke om svangerskapsforgiftning også er forbundet med økt risiko for å utvikle terminal nyresvikt, det vil si nyresvikt som er så alvorlig at pasientene må få dialysebehandling eller nyretransplantasjon. Foreløpige resultater har vist at svangerskapsforgiftning også øker risikoen for terminal nyresvikt. Resultatene er nå under utarbeidelse for publikasjon i et større medisinsk tidsskrift.

Konklusjon: Vi har som de første i verden påvist en sammenheng mellom svangerskapsforgiftning og senere nyresykdom hos mor. Sammenhengen er overraskende sterk og like sterk for alle typer nyresykdom. I lys av disse og andre undersøkelser er det nødvendig med videre undersøkelser for å kartlegge om det er nødvendig med oppfølging av kvinner som har hatt svangerskapsforgiftning med tanke på hjerte- og nyresykdom.

**Delprosjekt 2:**
En rekke studier har vist at det kan være en sammenheng mellom lav fødselsvekt og hjerte-kar sykdom i voksen alder. En rekke studier har også vist at det kan være en viktig sammenheng mellom lav fødselsvekt og nyresykdom i voksen alder. Ingen tidligere oppfølgingsstudier har undersøkt dette.

Vi har fulgt opp alle barn født i Norge fra 1967 og undersøkt om de utviklet nyresvikt. Dette var mulig ved å koble data fra Medisinsk Fødselsregister og Norsk Nyresviktregister. Vi har funnet at barn med lav fødselsvekt har 60 % økt risiko for å utvikle nyresvikt i løpet av de første 40 leveår. Det er også interessant at svangerskapsforgiftning ikke er forbundet med økt risiko for at barnet utvikler nyresvikt.

Konklusjon: Lav fødselsvekt er forbundet med økt risiko for å utvikle nyresvikt. Vår studie er den første oppfølgingsundersøkelsen som har undersøkt denne sammenhengen og studien gjøres nå klar for publikasjon i et større medisinsk tidsskrift.

**1 vitenskapelige artikler er publisert i 2006:**

Vikse BE, Irgens LM, Bostad L, Iversen BM
"Adverse perinatal outcome and later kidney biopsy in the mother."
J Am Soc Nephrol. 2006;17(3):837-45
PMID: 16421228

**1 forskningspublikasjoner i 2006:**

Vikse BE, Irgens LM, Bostad L, Iversen BM
"High birth weight, but not low birth weight, is a risk factor for clinical kidney disease."
J Am Soc Nephrol 2006. Abstract issue. SA-FC135

Forskerutdanning - dr.grad 911254:

# Health related quality of life related to respiratory symptoms and COPD

Prosjektansvarlig: **Marianne Voll-Aanerud** (marianne.aanerud@med.uib.no), Helse Bergen HF
Prosjektet er tilknyttet Nasjonal KOLS-strategi i Nasjonal helseplan.

## Helserelatert livskvalitet, lungesymptomer og KOLS

**I de senere årene har helserelatert livskvalitet blitt brukt både i forskning og klinisk medisin. Vi ønsket å undersøke sammenhengen mellom livskvalitet, lungesymptomer og KOLS.**

Det er flere pasienter som på grunn av gode behandlingstilbud lever lenger med sykdom enn tidligere. Livskvalitet har derfor økende fokus som behandlingsmål i bade klinisk medisin og forskning. Det er viktig å forholde seg til livskvalitet når en evaluerer eksisterende behandlingsmetoder, ny behandling, og når helseressurser skal prioriteres.

I følge Nasjonal strategi for KOLS-området er det i Norge i dag 200 000 pasienter med KOLS, og i løpet av 2007 vil 20 000 nye tilfeller vil diagnostiseres. Respirasjonssymptomer er følgelig hyppig forekommende i befolkningen, og det er viktig å vite hvordan disse symptomene påvirker livskvalitet for bedre å kunne møte pasientenes behov. KOLS er en uhelbredelig sykdom, og det er ingen kjent behandling til nå som kan reversere utviklingen av den, eller forbedre lungefunksjonen. Det er derfor viktig å evaluere hva som har innvirkning på KOLS pasientenes livskvalitet slik at behandlingen og omsorgen kan være målrettet og forbedre livskvaliteten til denne voksende pasientgruppen.

Datamaterialet til denne studien ble samlet inn i forbindelse med Hordalandsundersøkelsen, en studie gjennomført på en gruppe tilfeldig utvalgte mennesker fra Bergen og 11 omliggende kommuner i Hordaland. I 1985 ble den første fasen av undersøkelsen gjennomført. Personene svarte på spørreskjemaer de fikk i posten angående lungesymptomer og lungehelse. I 1995/96 fikk de samme personene tilsendt tilsvarende spørreskjema. De som svarte på skjemaet igjen ble invitert til å være med på en klinisk undersøkelse på Haukeland Universitetssykehus med måling av lungefunksjon og registrering av livskvalitet ved et standardisert skjema.

Vi ønsket å se på hvordan forandringer i lungesymptomer henger sammen med livskvalitet. Det vil si, hvordan det å få, bli kvitt, fortsatt ha eller ikke ha lungesymptomer påvirker livskvaliteten. Symptomene vi undersøkte var morgenhoste, kronisk hoste, hoste med oppspytt, anfall av tungpust, tungpust ved gange på flat mark og piping i pusten. Å ha eller å få anfall av tungpust og tungpust ved gange på flat mark hang sammen med nedsatt livskvalitet. Når vi tok hensyn til forskjeller i livskvalitet som henger sammen med alder, kjønn, røykevaner eller kroppsmasseindeks var det ingen av de andre symptomene vi undersøkte som viste sammenheng med livskvalitet, enten symptomene hadde vart ved, oppstått, opphørt eller var fraværende hele perioden.

KOLS er en sykdom som diagnostiseres og kategoriseres på bakgrunn av lungefunksjonsmålinger. I det siste er også lungefunksjonsmålinger blitt avgjørende for enkelte av medikamentene som finansieres gjennom blåreseptordningen. Derfor ønsket vi å vurdere om lungefunksjonen og byrden av lungesymptomer kan gjenspeile helserelatert livskvalitet. Vi fant at for både fysisk og mental livskvalitet var antall lungesymptomer avgjørende. Med økende antall lungesymptomer sank livskvaliteten. Når det gjaldt lungefunksjon var resultatet litt annerledes. Fysisk livskvalitet var lavere hos personer med lav lungefunksjon, men mental livskvalitet var faktisk høyere. Konklusjonen blir at ved vurdering av KOLS pasienters livskvalitet er mengden symptomer mer avgjørende enn lungefunksjonen.

Vi ønsker også å evaluere hvordan kjente risikofaktorer for astma påvirker livskvalitet, slik at man kan ta hensyn til disse i fremtiden når studier på livskvalitet hos astmapasienter undersøkes. Denne artikkelen er fremdeles under arbeid.

**2 forskningspublikasjoner i 2006:**

Voll-Aanerud M, Eagan TML, Wenzel-Larsen T, Gulsvik A, Bakke P
"Respiratory symptoms and quality of life"
ATS San Diego 2006

Voll-Aanerud M, Eagan TML, Wenzel-Larsen T, Gulsvik A, Bakke P
"The impact of respiratory symptoms on health related quality of life"
ERS Muenchen 2006

Utenlandsstipend 911280:

# Folkesykdommer i Danmark - Norge

Prosjektansvarlig: **Nina Øyen** (nina.oyen@isf.uib.no), Universitetet i Bergen
Prosjektet er tilknyttet Nasjonal strategi for kreftområdet i Nasjonal helseplan.

---

**Utenlandsoppholdet har som mål å skape og videreutvikle forskningsnettverk mellom svært kompetente epidemiologiske miljø i Danmark og Norge, representert ved Statens Serum Institut i København og Universitetet i Bergen / Haukeland universitetssykehus.**

Fra 1. august 2006 har jeg vært gjesteforsker hos professor / direktør Mads Melbye ved Afdeling for Epidemiologisk forskning (AFE), Sektor for Epidemiologi, Statens Serum Institut, København. Statens Serum Institut ligger under Indenrigs- og Sundhedsministeriet og har ca 1300 ansatte. Statens Serum Institut har en meget lang tradisjon innen epidemiologisk forskning, og det epidemiologiske forskningsmiljøet er blant de største og mest velansette i Europa. I et internasjonalt perspektiv er Danmark et pionerland, når det gjelder mulighetene for befolkningsbaserte studier av folkesykdommer, nasjonale helseregistre og bruk av biobanker. Dette skyldes en mangeårig tradisjon for å etablere en rekke verdifulle registre over det danske samfunn og dets befolkning, som også består av biologisk materiale. I Danmark sikres forskere muligheter til å bruke disse registrene for forskningsformål.

Utenlandsoppholdet har som mål å skape og videreutvikle forskningsnettverk mellom svært kompetente epidemiologiske miljø i Danmark og Norge, representert ved Statens Serum Institut i København og Universitetet i Bergen / Haukeland universitetssykehus.

I forbindelse med forskningsoppholdet som avsluttes sommeren 2007, er jeg involvert i fem ulike prosjekter som foreløpig er i analyse- og/eller skrivefase. Prosjektene tar utgangspunkt i folkesykdommene innenfor hjerte- og karsykdommer, nevrologiske sykdommer, samt kreft.

Strategiske midler - spesielle satsinger 911252 og Forskningsprosjekt 911208:

# DEMVEST

Prosjektansvarlig: **Dag Årsland** (daa@sir.no), Helse Stavanger HF

## Demensstudien på Vestlandet - DEMVEST

**Prosjektet "Demensstudien på Vestlandet - DEMVEST: Kognitive, psykiatriske og motoriske problemer hos pasienter med demens" er en klinisk-patologisk kohort undersøkelse av demens i tidlig fase på Vestlandet med hovedvekt på demens med lewylegemer.**

Målet med prosjektet er å kartlegge forekomst, klinisk profil og forløp, diagnostisk fordeling og diagnostisk treffsikkerhet, samt en rekke biologiske forhold knyttet til de viktigste demenssykdommer. 200 pasienter skal inkluderes og man forsøker å sikre mest mulig selektert pasientmateriale. For å oppnå tilstrekkelig styrket statistikk er det nødvendig med minimum 20 pasienter med DLB. Den kliniske undersøkelsen vil bli gjennomført årlig i 5 år, og eventuelt lengre.

Studien er tverrfaglig ved at både geriatrisk, nevrologisk, psykiatrisk, patologisk, radiologisk og nevropsykologisk ekspertise er involvert. Prosjektet er planlagt slik at det vil kunne gi betydelige synergieffekter spesielt i forhold til Parkinson-prosjektet på Vestlandet og i Aust-Agder, PARKVEST. Kliniske og biologiske mål i DEMVEST er valgt for å kunne sammenlignes med data fra PARKVEST. Dette vil gi unike muligheter til å studere sammenhengen mellom kliniske og biologiske forhold ved PS, AD og DLB.

Arbeidet med inkluderingen av pasienter har i stor grad gått etter oppsatt plan og det er per i dag inkludert 193 pasienter, og vi vil avslutte inklusjon i løpet av januar-februar 2007 etter 220 inkluderte, for å kompensere for tidlig frafall.

Kontrollundersøkelser er i full gang, og i løpet av 2007 vil vi gjennomføre både 1- og 2-års kontroller i henhold til tidspunkt for inklusjon. Innhenting av spinalvæske kom i gang noe senere enn planlagt, men er nå i god gjeng og vil bli ferdigstilt i løpet av 2007.

Arbeidet med databasen er nå godt i gang, og det antas at vi kan lukke denne i løpet av februar. Fra det tidspunkt vil vi begynne skriving av artikler. Psykiater Arvid Rongve, Helse Fonna, har fått tildelt et 3-års PhD-stipend fra Helse Vest for å bearbeide data fra DemVest. I tillegg er det planlagt at geriater Sabine P. Nore, HDS, skal benytte data fra DemVest til sin planlagte PhD-grad. For å koordinere dette vil det være behov for flere prosjektmøter også i 2007, som også vil bidra til å avklare eventuelle metodeproblemer, formidle kunnskap som er nødvendig for gjennomføringen av prosjektet samtidig som det skal være et inspirerende møte for prosjektmedarbeiderne. Det vil også være behov for innkjøp av utstyr og drift samt lønn til laboratoriepersonell.

Forskningsprosjekt 911220:

# Use of transgenic animal models to explore gene regulatory mechanisms in vivo

Prosjektansvarlig: **Marit Bakke** (marit.bakke@biomed.uib.no), Universitetet i Bergen

## Use of Transgenic Models to Explore Gene Regulatory Mechanisms in vivo

**Korrekt uttrykk av gener er avgjørende for alle cellulære prosesser som for eksempel fosterutvikling, vevspesifikke cellefunksjoner og cellevekst. Det er derfor viktig å forstå hvordan ytre signaler som lys, lukt, hormoner og vekstfaktorer overføres i cellen og hvordan dette leder til endringer i genuttrykk.**

Utvikling av sykdommer skyldes ofte forstyrrelser i regulering av gener slik at cellen uttrykker feil dose av visse proteiner eller at proteiner inneholder mangler (mutasjoner). I visse sykdommer finner man også at proteiner som binder til DNA og regulerer genuttrykk, såkalte transkripsjonsfaktor, inneholder mutasjoner. For å forstå hvorfor sykdommer oppstår det derfor viktig å forstå hvordan transkripsjonsfaktorer påvirkes av ulike cellulære signaler og hvordan de virker sammen med andre proteiner. Flere typer transkripsjonsfaktorer virker som “sensorer” for signaler fra både miljøet rundt oss og fysiologiske forbindelser som naturlig finnes i kroppen.

Hensikten med den basalmedisinske forskningen som bedrives i vår gruppe er å kartlegge hvordan aktiviteten til transkripsjonsfaktorer påvirkes av cellulære signaler og hvordan sammensetningen av transkripsjonsfaktorer endres slik at uttrykket av genene endres. For å forstå hvordan genregulatoriske prosesser foregår i levende organismer benytter vi mus som modellsystem. Mus har den fordelen at man forholdsvis enkelt kan innføre genetiske mutasjoner og dermed endre uttrykksmønsteret av proteiner. Og siden de cellulære prosessene i mus i de fleste tilfeller er tilnærmet identisk med menneskets, betyr dette at vi ved å analysere utfallet av de genetiske endringene kan lære mye om menneskets fysiologi og patologi. De modellene vi hittil har utviklet vil gi informasjon om hvordan transkripsjonsfaktorer som er nødvendige for utvikling av binyrer og gonader virker sammen og hvordan de påvirkes av hormonstimulering. I tilegg vil vi hjelp av disse modellene oppnå en bedre forståelse for hvordan signalmolekyler i cellen virker forskjellig avhengig av vevstype, utviklingsstadium og sykdomsforløp.

**1 forskningspublikasjoner i 2006:**

Lewis A, Vikse E, Rusten M, Bakke M
"Phosphorylation of the nuclear receptor steroidogenic factor 1 is mediated by CDK7"
Program and abstracts Endo2006, side 509, P2-451

Utenlandsstipend 911278:

# Opphold på Honorary Fellowship Great Ormond Street Hospital for Children (London)

Prosjektansvarlig: **Cecilie Bredrup** (cecilie.bredrup@uib.no), Helse Bergen HF

## Fellowship Great Ormond Street Hospital for Children (GOSH), London

**Forskning innen barneoftalmologi krever god kunnskap om de mange sjeldne øyesykdommer og syndromer som kan affisere unge øyne. På Great Ormond Street Hospital fikk jeg muligheten til å fordype meg i fagfeltet, lære nye metoder, bli kjent med ny apparatur og delta i forskning ved avdelingen.**

Jeg er interessert i øyesykdommer hos barn og dette er fokus både for min forskning og kliniske spesialisering. Doktorgradsprosjektet mitt er delt inn i to deler.

1. Epidemiologisk studie hvor vi kartlegger synshemmede barn og unge i Norge.
2. Arvelige øyesykdommer.
    a) Vi har identifisert mutasjonen som gir medfødt stromal corneadystrofi. (Bredrup et al. 2005, Rødahl et al. 2006). Sammen med våre samarbeidspartnere, prof. Boman, prof. Knappskog, prof. Haavik og prof. Becker studerer vi hvordan mutasjonen forårsaker sykdom og hvorvidt zebrafisk kan brukes som modellorganisme. I gruppen vil vi også å bruke transgene mus, et prosjekt ledet av post. doc Anne Christensen.
    b) Vi har undersøkt en familie som har et unikt klinisk bilde med betydelige øyeforandringer. Vi har funnet en ikke tidligere beskrevet mutasjon i genet som koder for PAX6, et gen som er viktig for øyets utvikling.
    c) Sammen med Russell-Eggitt fra Great Ormond Street Hospital studerer vi øyemanifestasjoner ved Pierson syndrom som skyldes mutasjoner i LAMB2. De uttalte forandringene tilsier at genet må være viktig for øyets utvikling.

Både for å arbeide med epidemiologi og arvelige øyesykdommer er det nødvendig med gode kliniske kunnskaper. Jeg var derfor svært glad for å få anledning til å jobbe som fellow ved GOSH. Et fellowship innebærer opplæring i diagnostikk, ulike metoder som brukes ved sykehuset og deltagelse i forskning som pågår. GOSH er det ledende sykehus innen barneoftalmologi i Europa. Jeg tilbrakte også noe tid som fellow ved Moorfields Eyehospital.

Jeg jobbet på GOSH i 6,5 måneder. Det er tre ulike fordypningsstillingene ved avdelingen. I den første rotasjonen er det hovedvekt på netthinnesykdommer, genetikk og intraokulær inflammasjon. I den andre er fokus på albinisme, katarakt og glaukom. I den siste er det hovedvekt på hornhinnesykdommer, fremre segments anomalier og glaukom. Jeg hadde hele tiden fokus på elektrofysiologi som brukes til undersøkelse av netthinnens funksjon. Det var mye internundervisning og også satt av tid til forskning. Jeg brukte noe tid på mine egne prosjekter men også på forskning ved avdelingen. Et av prosjektene er blitt videreført, øyeforandringer ved Pierson syndrom. Deretter flyttet jeg over til retina- og genetikkavdelingen på Moorfields der jeg jobbet 2 dager i uken i de siste 2,5 månedene av oppholdet.

Vurdering av oppholdet: Jeg er svært godt fornøyd med oppholdet. Jeg har lært mye barneoftalmologi, diagnostikk, nye metoder og videreutviklet mine kunnskaper innen elektrofysiolog. Jeg har i tillegg fått innsikt i og deltatt i forskningen ved dette sykehuset som er blant de ledende i verden. Dette er kunnskap og metoder som jeg tar med hjem og kan bruke videre både i mitt forskningsarbeid og kliniske arbeid med øyesyke barn i Norge. I tillegg har jeg knyttet internasjonale kontakter og etablert forskningssamarbeid med dem. Jeg er svært takknemlig for støtten som gjorde det mulig for meg å ta imot disse ulønnede stillingene.

Referanseliste


- Bredrup, C. et al. (IOVS-2005). Congenital stromal dystrophy of the cornea caused by a mutation in the decorin gene
- Rødahl, E. et al. (AJO-2006). A second decorin frame shift mutation in a family with congenital stromal corneal dystrophy
- Bredrup. C. et al. Different clinical phenotypes associated with single base pair mutations at codon 128 of the PAX6 gene. AJO. Klar for innsendelse i 2007
- Bredrup. C. et al. The eye in Pierson syndrome. BJO. Under bearbeidelse


**1 vitenskapelige artikler er publisert i 2006:**


Rødahl E, Van Ginderdeuren R, Knappskog PM, Bredrup C, Boman H
"A second decorin frame shift mutation in a family with congenital stromal corneal dystrophy."
Am J Ophthalmol. 2006;142(3):520-1
PMID: 16935612


**3 forskningsbiobanker er tilknyttet prosjektet:**

ID: 753 (FHI Biobankregisteret)
"Decorins rolle ved congenital stromal hornhinnedystrofi"
Ansvarlig institusjon: Helse Bergen HF
Ansvarshavende: Rødahl E
Etablert i 2006

ID: 1140 (FHI Biobankregisteret)
"Decorins rolle ved medfødt stromal hornhinnedystrofi"
Ansvarlig institusjon: Helse Bergen HF
Ansvarshavende: Rødahl E
Etablert i 2006

ID: 482 (FHI Biobankregisteret)
"Kartlegging av familie med arvelig nystagmus"
Ansvarlig institusjon: Helse Bergen HF
Ansvarshavende: Rødahl E
Etablert i 2006

Strategiske midler - forskningsprogram 911249:

# Pasientsikkerhet: Prinsipper og modeller for risikostyring.

Prosjektansvarlig: **Tore Wiig** (tore.wiig@uis.no), Universitetet i Stavanger

## Pasientsikkerhet - en risikoinformert tilnærming

**Overordnet målsetting for prosjektet er å utvikle prinsipper og metoder med utgangspunkt i en risikoinformert tilnærming for å oppnå pasientsikkerhet på en ressurseffektiv måte. Et kunnskaps- og beslutningsorientert perspektiv på risiko legges til grunn. Hoveddelen av prosjektet gjennomføres som et dr.gradsprosjekt.**

Prosjektet består av flere delprosjekter. Foreløpig er følgende identifisert:

- Gjenomgang av relevant litteratur
- Etablering av overordnede prinsipper for styring av risiko i en pasientsikkerhetssammenheng. Sentralt her står både analyse av risiko, vurdering av risiko, risikoaksept, risikokommunikasjon, risikoindikatorer, kost-nytte og beslutningsprosesser under usikkerhet.
- Utvikling av egnede metoder og modeller
- Eksempler på anvendelser

Risikostyringen vil ta utgangspunkt i det kunnskaps- og beslutningsorienterte perspektivet på risiko som er utviklet ved Universitetet i Stavanger de siste 10 årene og dokumentert i Aven (2007) Risikostyring. Universitetsforlaget. Risiko er her uttrykt ved kombinasjonen av mulige konsekvenser og tilhørende usikkerhet. I prosjektet er det i denne perioden spesielt arbeidet med bruk av risikoanalyser. Følgende abstrakt oppsummerer dette arbeidet.

ABSTRACT: In many industries and areas risk assessments has shown to be a useful decision making tool, to compare options and study the need for risk reducing measures. In health care, risk assessment is on relatively new ground, and in this work we review and discuss its use in this area, with emphasis on patient safety. Assessments on different levels and types are addressed, ranging from the national level to individual patient level, and utilizing information based on statistics as well as knowledge of the clinicians. Quantified risk assessments are highlighted. Although there exist general standards for risk assessments, there is no consensus on how to conduct risk assessments in general and patient safety in particular. This relates to several fundamental issues; such as how to express risk, how to deal with uncertainties and how to use pre-defined risk acceptance (tolerability) criteria. In this work we address these issues, from a health care provider and an individual patient safety perspective. We present alternative solution approaches and perspectives, and we give recommendations on how to conduct the risk assessments.

Foreløpige konklusjoner:

- Risikoanalysene kan gi verdifull beslutningsstøtte, men det sannsynlighetsteoretiske fundamentet for analysene er ofte for dårlig.
- Det er et potensiale for videreutvikling av risikoanalyser i sektoren, der en trekker inn spesifikk kunnskap ift menneskelige og organisatoriske forhold. En Bayesiansk tilnærming anbefales.
- Bruk av forhåndsdefinerte risikoakseptkriterier bør ikke brukes.

**1 forskningspublikasjoner i 2006:**

Aven T and Eidesen K
"Uncertainty analyses of cost-effectiveness measures in health care"
Proceedings ESREL 2006, pp. 1755-1760.

Forskningsprosjekt 911122:

# Adipocytt genekspresjon før og etter overvektsoperasjon

Prosjektansvarlig: **Dag Fadnes** (dag.fadnes@helse-forde.no), Helse Førde HF

**Overvekt medfører økt risiko for kroniske sykdommer som diabetes mellitus, koronarsykdom, hjerneslag og enkelte kreftformer. Prevalensen av overvekt er økende i industrialiserte land. Selv om forebygging er den beste løsningen, kan medisinsk og kirurgisk behandling være nødvendig, spesielt for pasienter med alvorlig overvekt.**

Kirurgisk behandling av overvektige med kroppsmasseindex over 40 fører til en betydelig vektreduksjon. Operasjonsmetoden innebærer omlegging av tynntarmen slik at opptak av karbohydrater, fettstoffer og en del proteiner reduseres. For de fleste pasientene fører dette til en betydelig vektnedgang. Mange av pasientene har samtidig diabetes mellitus og andre sykdommer som høyt blodtrykk og forstyrrelser i fettstoffskiftet. En fellesbetegnelse for dette er metabolsk syndrom. I forbindelse med etablert diabetes mellitus og manglende følsomhet for insulin vet vi at utrykket til en rekke gener blir påvirket. Etter overvektsoperasjonen har vi og andre observert at insulinbehovet hos diabetikere faller drastisk, og mange pasienter kan sågar slutte med insulinbehandling. Hypotesen vår er at reduksjon i insulinresistens hos pasienter etter overvektskirurgi fører til endring i uttrykket til en rekke gener. Prosjektet går ut på å analysere selekterte gener og global genekspresjon i fettvev før og etter overvektskirurgi. Det blir tatt biopsier fra i alt tretti pasienter som blir operert for sykelig overvekt ved Førde sentralsjukehus.

Dette fettvevet tas fra fettlaget under huden og fra krøset i relasjon til tarmen. Fettvevet blir umiddelbart frosset ned til – 80 grader. Vi vil så ta prøver fra underhudsfettet i forbindelse med ettårskontrollen etter operasjonen. Ved hjelp av ulike teknikker som sanntids PCR og mikromatriseanalyser vil vi deretter studere endringer i hvordan de ulike genene i fettcellene har endret sin funksjon. Endring i genfunksjonen vil så bli vurdert sammen med vektreduksjon og et panel av biokjemiske prøver inkludert hormonanalyser.

Vi er spesielt interessert i gener som er involvert i fettstoffskiftet og de genene som regulerer særegenheter ved fettcellene, men øvrige endringer i genfunksjonen etter vektreduksjon vil også bli kartlagt. I tillegg ønsker vi å gjøre analyse av endring i cellulære reguleringsmekanismer som kan være av betydning for energiomsetningen og utvikling av sykelig overvekt.

Pr januar 2007 er alle preoperative biopsier utført og vi mangler fem potoperative biopsier.
En serie med biokjemiske blodprøver er samlet i database og vi vil gjøre statistiske analyser av dette materiale i løpet av våren 2007 med tanke på publikasjon av den første artikkelen.
PCR og mikromatriseanalyser av fettbiopsiene vil starte i løpet av februar 07.

Forskningsprosjekt 911213:

# Studier av global og regional hjertefunksjon etter ischemi

Prosjektansvarlig: **Tord O. Fanneløp** (tfan@helse-bergen.no), Universitetet i Bergen

**Forskningsgruppen arbeider med dyreeksperimentelle studier av hjertets funksjon i forbindelse med nedsatt og forbigående opphevet blodsirkulasjon. Studiene har to eksperimentelle retninger hvor avanserte ekkokardiografiske måleteknikker og åpen hjertekirurgi på ung gris er fellesnevnere.**

Den ene eksperimentelle modellen er fokusert på bruken og videreutvikling av nye ekkokardiografiske metoder for funksjonsmåling. Til dette formålet bruker vi en shunt i hjertets fremre kranseåre for å fremkalle en kontrollert reduksjon av blodforsyningen til hjertets forvegg. Dette gjøres for å studere og utvikle metoder som "strain rate imaging" (SRI) og "speckle tracking". Vi har som første gruppe beskrevet multilags strainmålinger i hjertemuskelen. Disse metodene nærmer seg nå klinisk anvendelse til vurdering av lavgradig og stum ischemi hos pasienter med kranseåre sykdom. Metodene får stadig økende betydning for vurdering av pasienter etter hvert som ekkoapparatur og programvare bedres.

Vi har som første senter vist at måling av radiell strain med vevsDoppler (TVI) i opp til 4 lag er mulig. I året som har gått har vi sendt inn et arbeid med måling i 2 og 4 lag ved redusert blodstrøm i hjertets forvegg. Det viser at slik lagvis måling av funksjon kan identifisere subendokardiell ischemi (Matre et al, manus innsendt 2006). Speckle tracking estimerer strain fra gråtonebilder og er vinkel-uavhengig. Funksjonsmålinger med denne metoden antas å kunne være til stor nytte i klinisk bruk. Et arbeid med 6 forsøksdyr med strain estimert ved begge disse metodene er under bearbeidelse.

Den andre modellen vi arbeider med simulerer en hjerteoperasjon med langvarig hjertestans med forbigående opphevet blodforsyning til hjertet. Denne modellen forutsetter bruk av hjerte-/lungemaskin. Her studeres effekter av kardioplegiløsninger (væske som benyttes til å stanse og beskytte hjertet)og medikamentelle tilsetninger som kan bedre beskyttelsen av hjertet i forbindelse med langvarige operasjoner. Vi avsluttet i første halvdel 2006 en randomisert forsøksserie med 20 dyr hvor esmolol (en hurtigvirkende betablokker) ble gitt til halve gruppen like før kardioplegisk hjertestans. Resultatene herfra viser en bedret funksjon i hjertet etter operasjonen i gruppen med esmolol. Dette relateres til redusert "stunning" i fasen med gjenopprettet blodforsyning (reperfusjon) før hjertet overtar sin pumpefunksjon ved frakopling av hjerte-/lungemaskin.

Siste halvdel av året har vi pilotert to nye forsøksprotokoller med alternative former for kardioplegi. Vi har sett på Nicorandil og muligheten medikamentet gir for å redusere den høye kaliumdosen som nå brukes for å fremkalle hjertestans ved første dosering av vår standard kardioplegi. Det siste året har også en ny (gammel) regime med Custodiol (Bretschneider HTK) blitt aktuell etter at flere klinikker har rapportert om gode erfaringer med bruken av løsningen som kardioplegi. Custodiol er fra tidligere velprøvd som oppbevaringsvæske for transplantasjonsorganer. Den fremste fordelen med denne "kardioplegien" er at den gir en langvarig og trygg hjertestans (inntil 2 timer) ved en engangsdosering. Dette kan gi bedre marginer ved teknisk kompliserte hjerteoperasjoner i forhold til dagens kardioplegi som må gis i repeterte doser (ca. hvert 20. minutt). Metoden vinner nå klinisk terreng men mangler eksperimentell dokumentasjon som vi vil søke å etterprøve med vår modell i året som kommer.

**2 forskningspublikasjoner i 2006:**

Fanneløp T, Dahle GO, Moen CA, Matre K, Mongstad A, Eliassen F, Segadal L, Grong K.
"Pretreatment with esmolol before 80 minutes of cardioplegic arrest reduces myocardial stunning after reperfusion.; An experimental study in pigs"
in preparation

Matre K, Moen CA, Fanneløp T, Dahle GO, Grong K.
"Multilayer radial Strain can Identify SubendocardiIschemia: an Experimental Tissue Doppler Imaging Study of the Porcine Left Ventricular Wall"
innsendt Eur J Echocardiography

Forskningsprosjekt 911207:

# Tuberculosis: Diagnosis, host-pathogen interaction and prediction of disease outcome

Prosjektansvarlig: **Harleen Grewal** (harleen.grewal@helse-bergen.no), Helse Bergen HF

**Tuberkulose: diagnose, vert-patogen interaksjon og forbedret behandling av lungetuberkulose**

Tuberkulose forårsakes av bakterien Mycobacterium tuberculosis (Mtb) og dreper flere mennesker enn noen annen infeksjonssykdom. Tidlig diagnose og effektiv behandling er de viktigste midlene i kampen mot tuberkulose, i tillegg til bekjempelse av HIV epidemien der denne bidrar vesentlig til tuberkulosens utbredelse. I mange deler av verden ser vi en meget høy forekomst av "Multidrug-resistant" TB (MDR-TB). Effektive medikamenter gitt til alle tuberkulosepasienter så tidlig som mulig i sykdomsforløpet, dvs. etter rask og nøyaktig diagnostikk, inkludert til de som trenger dem mest (HIV-infiserte, fattige, underernærte), kombinert med en integrering av HIV og TB programmene, vil i vesentlig grad kunne bidra til å bremse den eksploderende bomben som TB epidemien representerer. Vi har nylig utviklet en ny metode for å påvise ethambutol- og streptomycin-resistens hos Mtb. Våre studier har som mål å bidra til å kartlegge forekomsten av infeksjoner med resistente Mtb, og å beskrive genetiske endringer som kan ligge bak visse Mtb stammers økte evne til å framkalle sykdom og motstå behandling.

Variasjonen i Mtb sitt genmateriale er begrenset, men kan gi utslag i bakteriens funksjon, inkludert i dens evne til å motstå antibakterielle midler (resistens), dens evne til å spre seg og til å forårsake alvorlig sykdom. Det finnes visse genotyper (f.eks. den såkalte Bejing genotypen) som ser ut til å være spesielt sykdomsframkallende, og kan spre seg spesielt raskt og som oftere er resistente ann andre Mtb stammer. Vårt Helse Vest-støttete prosjektet, der vi benytter helgenomhybridisering til Mtb mikromatriser, viser at disse stammene har mange variasjoner (polymorfismer) i sitt genom. Om disse endringene bidrar til disse stammenes spesielle evne til å framkalle sykdom og/eller til deres resistensmønster er enda ikke kjent.

Med delfinansiering fra Helse Vest er vi i gang med et randomisert placebo-kontrollert klinisk forsøk i Cape Town, Sør-Afrika, som vil måle effekten av mikronæringsstoffer gitt som tilleggsbehandling til standard antibiotikabehandling av HIV-positive og HIV-negative pasienter med lungetuberkulose. I den samme studien er vi igang med mikrobiologiske og immunologiske studier for å forsøke å finne fram til laboratoriebaserte metoder som kan forutsi effekten av behandlingen. Støtten fra Helse Vest for studien i Sør-Afrika har bidratt til at en har oppnådd synergieffekt og at man har lyktes med å oppnå delfinansiering (fra NUFU) for to studier (i India og Nepal) som vil måle effekten av mikronæringsstoffer gitt som tilleggsbehandling til barn med lungertuberkulose. Funnene fra disse studiene vil kunne bidra til å kartlegge om tilskudd av mikronæringsstoffer bør inkorporeres i behandlingen av tuberkulose.

**1 vitenskapelige artikler er publisert i 2006:**

Syre H, Valvatne H, Sandven P, Grewal HM
"Evaluation of the nitrate-based colorimetric method for testing the susceptibility of Mycobacterium tuberculosis to streptomycin and ethambutol in liquid cultures."
J Antimicrob Chemother. 2006;57(5):987-91
PMID: 16524896

**3 forskningspublikasjoner i 2006:**

Grewal HMS and Friis H
"The Role of Nutrition in Tuberculosis. In: Practical Approach to Tuberculosis Management (editor) V.K. Arora."
Published by Jaypee Brothers Medical Publishers (P) Ltd., New Delhi, 2006: pages 472-478; ISBN 81-8061-767-X.

H.Valvatne, R. Stavrum, S. Phyu, T. H. Bø, I. Jonassen, K.-H. Kalland, J. Hinds, P. Butcher, and H. M. S. Grewal.
"Identification of deletions in clinical Mycobacterium tuberculosis isolates using comparative genomic hybridisation."
4th Symposium of The Wellcome Trust Funded Multi-Collaborative Microbial Pathogen Microarray Facility, Cambridge, 24th-26th May 2006.

R. Stavrum, H. Valvatne, AK Stavrum, KH Kalland, L Riley, I Jonassen, HMS Grewal.
"Dynamics of global macrophage expression responses to in vitro infection with wild-type and a hypervirulent mce1-mutant of M. tuberculosis."
International Symposium on New Frontiers in Tuberculosis Research, ICGEB Campus, New Delhi, India, 4th-6th December 2006. New Frontiers in Tuberculosis Research; ISBN 10: 0230-63004-9, Macmillan Ltd. pages169-170.

Forskningsprosjekt 911221:

# Role of mesenchymal collagen receptors for tissue integrity and carcinoma growth

Prosjektansvarlig: **Donald Gullberg** (donald.gullberg@biomed.uib.no), Universitetet i Bergen

**Vi är intresserade av hur celler interagerar med sin närmaste omgivning, mer specifikt hur samspelet sker mellan cellytan och det olösliga fibrillära nätverk som omger celler.**

## Bakgrund

Vi är intresserade av hur celler interagerar med sin närmaste omgivning, mer specifikt hur samspelet sker mellan cellytan och det olösliga fibrillära nätverk som omger celler. Kontakten mellan celler och detta nätverk är en sk receptor-ligand interaktion. Receptorerna på cellytan som vi studerar tillhör en familj proteiner som kallas integriner. Liganderna ingår i det fibrilla nätverket och är kollagener, vilka också är de vanligaste proteinerna i kroppen.
I vår forskningsgrupp bedriver vi en rad projekt som är relaterade till en specifik kollagenreceptor, den s.k. alfa11beta1 integrinen. För att i detalj kunna dissekera funktionen av denna receptor har vi utvecklat en rad verktyg, vilka innefattar:

- Komplett cDNA för receptorn isolerad från zebrafisk, mus och människa,
- celler som normalt saknar receptorn som har fåtts att uttrycka receptorn,
- antikroppar som känner igen de olika varianterna av receptorn (zebrafisk, mus, människa),
- musstammar som saknar receptorn,
- musstammar som saknar flera kollagenreceptorer.

Sammantaget har vi en god uppsättning reagens för att studera funktionen av denna klass cellytereceptorer.

## Resultat

I det Helse Vest stödda projektet är vi intresserade av en specifik aspekt av alfa11beta1 integrin-funktion, nämligen dess roll i tumörstromat. Tumörstromat innheåller en fibrillär matrix vilken produceras av bindvävsceller (fibroblaster) och omger olika typer av tumörer. Stromat utgör den "jord" i vilken blodkärl bildas och tillväxtfaktorer frisläpps. En växelverkan mellan stromat och själva tumören är en förutsättning för tumörväxt. Den fibrillära mikromiljön kan också utgöra en barriär mot tumörspridning.

I ett samarbete med Ming Tsao´s grupp i Kanada har vi visat att experimentella lungcancertumörer växer bättre om de omges av fibroblaster som har integrinen på sin yta. Delar av förklaringen till detta fenomen verkar stå att finna i att integrinen påverkar syntesen av tillväxtfaktorn IGF-II. En mekanisms föreslå där integrin-reglerad IGF-II produktion och frisläpp positivt påverkar tumörtillväxt (Zhu et al., 2006)

I ett samarbete med Øystein Bruserud har vi påbörjat motsvarande studier av akut myeloid leukemi (AML) celler och fibroblaster med olika integrinrepertoirer. De olika cellyperna samodlas i kollagengeler. Effekten av en gynnsam samverkan mellan tumörceller och fibroblaster kan utläsas som en ökad kollagengelskontraktion. Vidare studier syftar till att undersöka om dessa enkla försök kan vara ett kompliment vid AML tumörcellskaraktärisering. I nästa steg avser vi undersöka den/de aktiva AML-deriverade komponenten/erna som påverkar fibroblasternas kollagenkontraktionsförmåga.

## Betydelse

Vi är förhoppningsfulla att våra resulat skall leda till ny grundläggande kunskap kring betydelsen av cell-kollagen interaktioner i tumörstromat vid tumörtillväxt.

## Referenser

Zhu, C.-Q., Popova, S., Brown, E.R.S., Barsyte-Lovejoy, D., Navab, R., Shih, W., Li, M., Jurisica, I., Penn, L., Gullberg, D. and Tsao, M.S. (2006) Integrin alpha11 regulates insulin-like growth factor(IGF)-2 expression in fibroblasts and tumorigenicity of human non-small cell lung cancer cells. submitted.

**3 vitenskapelige artikler er publisert i 2006:**

Zhang ZG, Bothe I, Hirche F, Zweers M, Gullberg D, Pfitzer G, Krieg T, Eckes B, Aumailley M
"Interactions of primary fibroblasts and keratinocytes with extracellular matrix proteins: contribution of alpha2beta1 integrin."
J Cell Sci. 2006;119(Pt 9):1886-95
PMID: 16636073

Lu N, Heuchel R, Barczyk M, Zhang WM, Gullberg D
"Tandem Sp1/Sp3 sites together with an Ets-1 site cooperate to mediate alpha11 integrin chain expression in mesenchymal cells."
Matrix Biol. 2006;25(2):118-29
PMID: 16300938

Mirtti T, Nylund C, Lehtonen J, Hiekkanen H, Nissinen L, Kallajoki M, Alanen K, Gullberg D, Heino J
"Regulation of prostate cell collagen receptors by malignant transformation."
Int J Cancer. 2006;118(4):889-98
PMID: 16152594

Strategiske midler - forskningsprogram 911138:

# Ernæring - forskningssatsing

Prosjektansvarlig: **Alfred Halstensen** (alfred.halstensen@med.uib.no), Universitetet i Bergen

## Ernæringsforsking i Bergen

**Samfunnets behov for rett kunnskap om ernæring har auka sterkt dei siste åra. Universitetet i Bergen (UiB), Helse Vest/ Helse Bergen og samarbeidande institusjonar og næringsliv vil stimulera forsking og samarbeid innan ernæring. Programstyret for ernæring, UiB koordinerer mykje av denne satsinga, samt strategimidlar minst 3 mill. årleg i 5 år.**

Dei strategiske prosjektmidlane skal stimulere til fleirfagleg og tverrinstitusjonelt forskingssamarbeid og gjerne til etablering av eit eller to elitemiljø innan ernæringsforsking. I tillegg til støtte frå Samarbeidsorganet Helse Vest og UiB NOK 1,5 mill og frå UiB NOK 1,5 mill, fekk Programstyret støtte frå NIFES (Norsk Institutt for Sjømat og ernæringsforsking) NOK 0,5 mill og frå Fiskeriforsking NOK 0,4 mill, totalt NOK 3,9 mill. Det var møte med aktuelle søkjarar for å få samla søknadane i færre og større samarbeidsprosjekt. Programstyret mottok 13 søknader og 6 fekk støtte i form av såkornmidlar, forprosjektstøtte, prosjektmidlar, eller miljøstøtte.

- **Berstad, Arnold**, Seksjon for gastroenterologi, Institutt for indremedisin: Helseeffekter av marin kost og reaksjoner på mat.
- **Elvbakken**, **Kari Tove**, Rokkansenteret: Mat og ernæringssituasjon i eldreomsorgen – en studie av matstell, kosthold og spisemiljø i aldersinstitusjoner
- **Hansen**, **Anita**, Kompetansesenteret for sikkerhets-, fengsels- og rettspsykiatri: Ernæring og mental helse.
- **Rønnestad**, **Ivar**, Institutt for biologi: NettMett2- Network for Integrated Metabolic Studies at UoB
- **Nygaard**, **Ottar**, Seksjon for kardiologi, Institutt for indremedisin: Randomized studies of clinical nutrition in subjects with inflammatory related disorders
- **Nordtvedt**, **Ragnar**, Institutt for biologi: Ernæringsrelatert produktutvikling fra silderogn

Prosjekta blir presentert på ein årlege fagdag i ernæring. Nær 200 er påmelde til Fagdagen i ernæring 2007.

Stimulering til betre samarbeid innan ernæringsforsking synes svært vellukka. Dei 5 store institusjonane som forskar på ernæring, har gått saman i eit nært samarbeid innan eit større prosjekt kalla "Frå Hav til Helse". Institusjonane arbeider med å formalisera samarbeidet til ein allianse. Desse deltek: UiB, Helse Bergen, NIFES, Havforskingsinstituttet, og Fiskeriforsking. Alliansen ynskjer nært og godt samarbeid med næringslivet.

Programstyret har motteke faglege og økonomiske rapportar i januar 2007 frå alle som fekk midlar i 2005 og 2006. Det er god progresjon i prosjekta og mange resultat blir no presentert som foredrag og posters på møter lokalt (inkludert Fagdagen i ernæring 2007), nasjonalt og internasjonalt. Midlane har vore utdelt i vel eit år, og rapportane melder at resultata vil inngå i ei rekkje internasjonale publikasjonar og doktoravhandlingar.

Kommentarar til rapporteringsskjema:
Forskinga dekkjer mange forskingskategoriar inkludert grunnforsking, translasjonsforsking, klinisk forsking, epidemiologisk forsking og helsetenesteforsking. ISI-klassifiserte fagfelt inkluderer metabolisme, gastroenterologi, psykiatri med meir. Publikasjonar vil bli betre rapportert i rapporten for 2007.

**2 forskningspublikasjoner i 2006:**

Halvorsen, Grethe
"Diets for Children: Debates in Post-war Norway"
Publisert i konferanserapporten: Andresen, Grønli and Ryymin: Science, Culture, and Politics - European Perspectives on Medicine, Sickness and Health, Rapport 4/2006, Rokkansenteret.

Elvbakken og Stenvoll (red):
"Propaganda i folkehelsens tjeneste"
Fagbokforlaget 2007

Forskerutdanning - postdoc 911275:

# Calcium signalling in renal microvessels

Prosjektansvarlig: **Frank Helle** (frank.hansen@med.uib.no), Universitetet i Bergen

## Nyrens rolle under høyt blodtrykk: Viktige signalmolekyler

**Signalmolekylet nitrogen oxyd,(NO) har betydning for hjerte og sirkulasjonssykdommer. Cellelaget som dekker innsiden av blodkarene, endotelet, frigjør NO ved behov. Vi har studert mekanismer for frigjøring av dette signalmolekylet i to situasjoner: Når blodsirkulasjonen til nyren reduseres, og når generell frigjøring av NO hemmes.**

Pasienter med høyt blodtrykk på grunn av redusert blodtilførsel (stenose) til nyrene utgjør en viktig pasientgruppe ved norske sykehus. Pasientene kan behandles med stenting.

Ved å studere blodåresammentrekning og sekundære signalmolekyler har vi funnet at NO systemet er nedregulert i den stenoserte nyren hos rotter. Dette innebærer at den stentede arterien hos den nyresyke pasienten i perioden like etter inngrepet mangler et viktig reguleringssystem, og at mangel på NO kan forklare at ikke alle behandlinger blir vellykket.

I et annet prosjekt har vi sammen med en fransk gruppe sett på langvarige sykdomsprosesser som kan oppstå under mangel på NO molekylet. Vi benytter en modell der NO frigjøring blir hemmet hos rotter, noe som fører til høyt blodtrykk og utvikling av bindevev i nyren. Vi tror fibrosen oppstår som følge av dårlig trykkregulering under fravær av NO, og at dette kan framkalle uheldig akkumulering av bindevev.

NO har et tett samspill med et annet hormon, angiotensin II. Ved å hemme dette hormonet med en spesifikk blokker, losartan, normaliserte vi blodtrykket og motviket bindevevsdannelse og betennelsesreaksjoner som oppstod under fravær av NO. En annen blokker, transforming growth factor β (TGFβ), reduserte blodtrykket, men bedret ikke bindevevsdannelse og betennelsesreaksjoner. Disse funnene er viktige, fordi skader indusert av NO-hemming etter en periode ikke lar seg lege selv. Resultatene viser at nyreskader som skyldes redusert NO frigjøring leges mye fortere under losartanbehandling.

**1 vitenskapelige artikler er publisert i 2006:**

Helle F, Vågnes ØB, Iversen BM
"Angiotensin II-induced calcium signaling in the afferent arteriole from rats with two-kidney, one-clip hypertension."
Am J Physiol Renal Physiol. 2006;291(1):F140-7
PMID: 16467128

Forskerutdanning - dr.grad 911162:

# Biomechanics of the Oesophagus in Patients with Functional Chest Pain studied by a multi-modal device

Prosjektansvarlig: **Dag Arne L. Hoff** (dhof@helse-bergen.no), Universitetet i Bergen
Prosjektet er tilknyttet Nasjonalt kompetansesenter i gastroenterologisk ultrasonografi.

## Brystsmerter, meir enn hjartesjukdom.

**Vi har utvikla ein metode for å studere funksjonen til spiserøyret (øsofagus) hjå friske, og spesielt hjå personar med smerter i brystet utan kjent årsak. Metoden vil vi nytte til å kartlegge motilitet (rørsle) og biomekaniske forhold i øsofagusveggen hjå personar med slike smerter, ofte kalla funksjonelle / ikkje kardielle brystsmerter.**

Vi ynskjer å kartleggje samanhengar mellom øsofagus sin funksjon og smerter lokalisert til brystet, i ein pasientpopulasjon. Smerta er uforklarlege, sitt midt i brystet, og er av ikkje brennande karakter. Årsaka til smerta er ikkje godt undersøkt og gode forklaringsmodellar har vi ikkje. 2-5 % av akutte innleggingar i sjukehus med diagnosen brystsmerter får ikkje ein meir spesifikk diagnose enn brystsmerter.

Hypotesen: Pasientane, i motsetnad til normale frivillige, har unormale biomekaniske forhold i øsofagusveggen når den vert utvida. Dette gjer det sannsynleg at mekanosensitive lekamar i veggen vert stimulerte og / eller at det oppstår reduksjon i blodfløde (ischemi) som igjen kan føre til smerter via ulike mekanismar.

Biomekanikk er mekanikk nytta i biologien. Den gjev ei matematisk forklaring av den mekaniske framferda til eit organ. I biomekanikk er det viktig å forstå relasjonar mellom stress (kraft pr. eining tverrsnitts areal) og strain (deformasjon av eit kontinuum uavhengig av retning) i ei ramme der t.d. organet øsofagus vert påverka av ein passasje av væske, ei utviding eller ei rørsle. Målet med prosjektet er m.a. å forstå dei biomekaniske forholda i øsofagus, og relatere desse til smertemekanismar i øsofagus. Vi ynskjer å klargjere om det kan vere biomekaniske skilnader mellom normale frivillige og pasientar.

For å få registrert dei parameter vi ynskjer har vi utvikla eit instrument (multi-modalt instrument) bygd opp kring ein mjuk bøyeleg plastslange som har 8 røyr i røyret med ulik diameter. Kateteret har ein ytre diameter på 6-6.5 mm. Kring den enden som skal plasserast i øsofagus, fester vi ein ballong (*bag*). Montert er storleiken (6x5.9) cm og kan utvidast til 3 cm når ein fyller den med inntil 60 ml vatn. Inne i ballongen er det plassert ein ultralyd- og ein laser Doppler- eining. Ballongen med vatn gjev det vindauget vi må ha for å få eit godt ultralyd-bilete. Ballongen fylt med vatn stimulerer øsofagusveggen og fører til den mekaniske responsen som vi vil studere, samt at den gjev veggkontakt for laser Doppler. Vi kan måle trykket inne i ballongen og langs kateteret fleire stader. Symptoma er viktige å rapportere, og det vert utført kontinuerleg av den undersøkte personen mha. ein elektronisk symptom skala frå 0-10 kor 5 er smerteterskel og 10 er maksimal smerte.

Det å føre ein ballong ein kan blåse opp ned i øsofagus hjå pasientar med brystsmerter vert i mange land nytta som ein diagnostisk test, ofte kombinert med bruk av stimulerande medikament. Ein kan då framprovosere dei smertene som pasienten strir med. Vi har vidareutvikla denne metoden med at vi m.a. også har teke i bruk ultralyd og laser Doppler, og såleis kan håpe å forklare kva som skjer.
I 2003-4 har vi gjort studium på gris og nokre få friske frivillige, dette er no publisert i eit internasjonalt tidsskrift. I 2005-6 har vi gjennomført den praktiske undersøkinga av 29 friske frivillige i aldersgruppe 25-67 år. Data frå denne studien vert no analysert.

Fysiologiske forhold i øsofagus er ikkje godt nok karakterisert. Ikkje-kardielle / funksjonelle brystsmerter er eit problem hjå ei relativ stor gruppe pasientar. Det er ei påkjenning for pasientane at smertene er tilbakevendande og uforklarlege. Pasientar opplever repeterande utgreiingar utan at ein

finn nokon primær årsak til problemet. Vi ser det som viktig å setje lys på dette problemet og meinar at metoden vi har utvikla vil kunne gje svar på spørsmål omkring årsaksforholda.

**1 vitenskapelige artikler er publisert i 2006:**

Hoff DA, Gregersen H, Odegaard S, Nesje LB, Oevreboe K, Hausken T, Gilja OH, Matre K, Hatlebakk JG
"A multimodal laser Doppler and endosonographic distension device for studying mechanosensation and mucosal blood flow in the oesophagus."
Neurogastroenterol Motil. 2006;18(3):243-8
PMID: 16487416

**2 forskningspublikasjoner i 2006:**

Hoff DAL, Gregersen H, Ødegaard S, Gilja OH, Hatelbakk JG
"Pain mechanisms of the esophagus in healthy humans studied by laser Doppler flowmetry."
The 8th World Congress of OESO, sep. 2006, Avignon France and J. of Clin. Gastroenterol. 40:suppl. 4, S196-197

Gregersen H, Hoff DAL, Ødegaard S, Gilja OH, Hatelbakk JG
"Distenstion-induced sensory responses in the esophagus of healthy human are due to mechanical rather than ischemic mechanics"
The NeuroGastroenterology and Motility, Joint International meeting, sep. 2006 Boston USA and Neurgastroenterol Motil. 2006 Aug; 18(8): 708

Forskerutdanning - dr.grad 911070:

# Molekylære mekanismer og stamcellemarkører ved kreft i bukspyttkjertelen

Prosjektansvarlig: **Heike Immervoll** (hkim@helse-bergen.no), Helse Bergen HF
Prosjektet er tilknyttet Nasjonal strategi for kreftområdet i Nasjonal helseplan.

## Molekylære mekanismer ved kreft i bukspyttkjertelen

**Svulster i bukspyttkjertelen forårsaker årlig 5-600 dødsfall i Norge. Hensikten med dette prosjektet er å fremskaffe mer kunnskap om de molekylære mekanismene bak denne sykdommen med tanke på at dette på sikt kan bidra til å bedre diagnostikk og behandling**

Svulst i bukspyttkjertelen (pankreas) er en fryktet kreftsykdom. Den vanligste typen, kalt duktalt adenokarsinom, er svært alvorlig. Mange pasienter kommer sent til behandling og leveutsiktene er dårlige, selv hos dem som kan opereres. Sykdommen er på tolvte plass når det gjelder krefthyppighet i Norge, men på grunn av alvorlighetsgraden er den på femte plass som årsak til at mennesker dør av kreft her i landet. Flere genetiske forandringer er påvist ved pankreaskreft, men hittil har denne kunnskapen ikke ført til gevinster i form av mer treffsikker diagnostikk eller mer effektiv behandling.

Målet med dette prosjektet er å undersøke om en kan knytte nye molekylære markører til pankreaskreft. Slike markører kan være både mutasjoner i arvestoffet og bestemte proteiner som arvestoffet koder for, og de skal brukes til studier av svulstenes vekst og differensiering. Hensikten er å fremskaffe mer kunnskap om mekanismene bak pankreaskreft med tanke på bedret diagnostikk og behandling i fremtiden. Prosjektets ene hoveddel inkluderer oppbygging av et referansemateriale av pankreassvulster fra pasienter operert ved Kirurgisk avdeling og diagnostisert ved Avdeling for patologi, Gades institutt gjennom de siste fem årene. Dette materialet blir studert med hensyn til forekomst av mutasjoner i gener (KRAS, BRAF, EGFR) som er involvert i kontroll av celledelingen. Også proteiner som kjennetegner stamceller og/eller er uttrykt under fosterutviklingen, blir analysert. I prosjektets andre hoveddel vil små biter av pasientsvulster bli dyrket i kultur og undersøkt for tilsvarende markører som referansematerialet. Denne delen av prosjektet omfatter dessuten forsøk på å transplantere pankreassvulstene over i rotter og mus, slik at man får etablert en dyremodell for videre molekylære studier av sykdommen.

**2 vitenskapelige artikler er publisert i 2006:**

Immervoll H, Hoem D, Kugarajh K, Steine SJ, Molven A
"Molecular analysis of the EGFR-RAS-RAF pathway in pancreatic ductal adenocarcinomas: lack of mutations in the BRAF and EGFR genes."
Virchows Arch. 2006;448(6):788-96
PMID: 16598499

Søreide K, Immervoll H, Molven A
"[Precursors to pancreatic cancer]"
Tidsskr Nor Laegeforen. 2006;126(7):905-8
PMID: 16554881

**1 forskningsbiobanker er tilknyttet prosjektet:**

ID: 441 (FHI Biobankregisteret)
"Biobank for molekylærbiologisk analyse av sykdomsmekanismer ved kreft i bukspyttkjertelen"
Ansvarlig institusjon: Universitetet i Bergen
Ansvarshavende: Molven, Anders
Etablert i 2002

Forskningsprosjekt 911100:

# Cytokiner i vaskulær/interstitiel inflammasjon.

Prosjektansvarlig: **Bjarne M. Iversen** (Bjarne.Iversen@med.uib.no), Universitetet i Bergen

**Ved betennelsesprosesser i ulike organ aktiveres en rekke signalsubstanser som påvirker forløpet av den tilgrunn liggende årsak. Disse signalsubstansene kalles cytokiner. Under betennelsesprosessen aktiveres betennelsesceller som igjen påvirkes av cytokinene og det endelige resultat kan bli organ skade eller organsvikt.**

Betennelsesprosesser fører til frigjøring av cytokiner som påvirker den generelle reaksjon både generelt og lokalt. Ombygging av vevet når betennelsesprosessen holdes ved like, er den typiske reaksjonsmønsteret og fører til at organ svikter. Typiske eksepler på dette er nyresvikt etter akutte betennelser. Reaksjonsmønsteret er som regel likt både i nyre, munnhule, hud og underhud samt i hjertet. Dette har gjort at flere grupper har brukt samme metodikk og skapt grunnlag for samarbeid. I nyrene har vi således funnet at cytokiner øker innvanding av celler som produserer bindevev som igjen ødelegger den normale strukturen og fører til nyresvikt. Et annet cytokin som benevnes PDGF-D, øker antall betennelses celler av typen makrofager, øker også trykk i veve og fører til modning av blodkar i hud. I tann pulpa finner har gruppen funnet at antall celler som produserer immunglobuliner (proteiner som beskytter mot betennelse) øker etter at nerveforsyningen til tennene er tatt bort. Disse immunceller produserer cytokiner og er av avgjørende betydning for celle kommunikasjon ved en hver skade. Cytokinene er med på å regulere intensitet og varighet av immunsvaret ved å stimulere eller hemme ulike cellefunksjoner. Hypotermiforskning (lav temperatur) har vist at mikrovaskulær væskebalanse i forbindelse med bruk av hjerte-lunge maskin og lav temperatur at det er en transport væske fra blodbane til utenomliggende vev med ødem dannelse som følge.

**17 vitenskapelige artikler er publisert i 2006:**

Haug SR, Heyeraas KJ
"Modulation of dental inflammation by the sympathetic nervous system."
J Dent Res. 2006;85(6):488-95
PMID: 16723642

Farstad M, Haugen O, Kvalheim VL, Hammersborg SM, Rynning SE, Mongstad A, Nygreen E, Husby P
"Reduced fluid gain during cardiopulmonary bypass in piglets using a continuous infusion of a hyperosmolar/hyperoncotic solution."
Acta Anaesthesiol Scand. 2006;50(7):855-62
PMID: 16879469

Husøy AM, Knudsen GR, Thierley M, Svarstad E
"[False measurement of glucose during dialysis with icodextrin]"
Tidsskr Nor Laegeforen. 2006;126(17):2268-70
PMID: 16967067

Berggreen E, Wiig H
"Lowering of interstitial fluid pressure in rat submandibular gland: a novel mechanism in saliva secretion."
Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2006;290(4):H1460-8
PMID: 16284231

Haugen O, Farstad M, Lise Kvalheim V, Rynning SE, Hammersborg S, Mongstad A, Husby P
"Mean arterial pressure about 40 mmHg during CPB is associated with cerebral ischemia in piglets."
Scand Cardiovasc J. 2006;40(1):54-61
PMID: 16448999

Gudbrandsen OA, Hultstrøm M, Leh S, Monica Bivol L, Vågnes Ø, Berge RK, Iversen BM
"Prevention of hypertension and organ damage in 2-kidney, 1-clip rats by tetradecylthioacetic acid."
Hypertension. 2006;48(3):460-6
PMID: 16847149

Vikse BE, Irgens LM, Bostad L, Iversen BM

"Adverse perinatal outcome and later kidney biopsy in the mother."
J Am Soc Nephrol. 2006;17(3):837-45
PMID: 16421228

Karlsen TV, Karkkainen MJ, Alitalo K, Wiig H
"Transcapillary fluid balance consequences of missing initial lymphatics studied in a mouse model of primary lymphoedema."
J Physiol. 2006;574(Pt 2):583-96
PMID: 16675495

Bletsa A, Berggreen E, Brudvik P
"Interleukin-1alpha and tumor necrosis factor-alpha expression during the early phases of orthodontic tooth movement in rats."
Eur J Oral Sci. 2006;114(5):423-9
PMID: 17026509

Salnikov AV, Heldin NE, Stuhr LB, Wiig H, Gerber H, Reed RK, Rubin K
"Inhibition of carcinoma cell-derived VEGF reduces inflammatory characteristics in xenograft carcinoma."
Int J Cancer. 2006;119(12):2795-802
PMID: 17019708

Negrini D, Tenstad O, Passi A, Wiig H
"Differential degradation of matrix proteoglycans and edema development in rabbit lung."
Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol. 2006;290(3):L470-7
PMID: 16214813

Hofmann M, Guschel M, Bernd A, Bereiter-Hahn J, Kaufmann R, Tandi C, Wiig H, Kippenberger S
"Lowering of tumor interstitial fluid pressure reduces tumor cell proliferation in a xenograft tumor model."
Neoplasia. 2006;8(2):89-95
PMID: 16611401

Hartmann A, Holdaas H, Os I, Hunderi OH, Hallan S, Widerøe TE, Svarstad E, Selvig K, Skjønsberg H, Toft I
"[Staging and measurement of renal function in chronic renal conditions]"
Tidsskr Nor Laegeforen. 2006;126(9):1198-200
PMID: 16670740

Bletsa A, Nedrebø T, Heyeraas KJ, Berggreen E
"Edema in oral mucosa after LPS or cytokine exposure."
J Dent Res. 2006;85(5):442-6
PMID: 16632758

Choi J, Credit K, Henderson K, Deverkadra R, He Z, Wiig H, Vanpelt H, Flessner MF
"Intraperitoneal immunotherapy for metastatic ovarian carcinoma: Resistance of intratumoral collagen to antibody penetration."
Clin Cancer Res. 2006;12(6):1906-12
PMID: 16551876

Bletsa A, Berggreen E, Fristad I, Tenstad O, Wiig H
"Cytokine signalling in rat pulp interstitial fluid and transcapillary fluid exchange during lipopolysaccharide-induced acute inflammation."
J Physiol. 2006;573(Pt 1):225-36
PMID: 16527857

Helle F, Vågnes ØB, Iversen BM
"Angiotensin II-induced calcium signaling in the afferent arteriole from rats with two-kidney, one-clip hypertension."
Am J Physiol Renal Physiol. 2006;291(1):F140-7
PMID: 16467128

**2 doktorgrader er avlagt i 2006:**

Bletsa A
"Expression and effects of IL-1 and TNF-a in different experimental models of dental inflammation"
Juli 2006
Hovedveileder: Ellen Berggreen

Farstad M
"Fluid extravasation and edemapreventing interventions during normothermic and hypothermic cardiopulmonary bypass (CPB)"
Mai 2006
Hovedveileder: Paul Husby

Korttidsprosjekt 911288:

# In vivo spektroskopi for undersøkelse av patologi i basalgangliene hos rotter behandlet med antipsykotika

Prosjektansvarlig: **Hugo A. Jørgensen** (hugo.jorgensen@psyk.uib.no), Universitetet i Bergen
Prosjektet er tilknyttet Nasjonalt kompetansesenter i funksjonell magnetisk resonans avbildning (fMRI).

---

## In vivo spektroskopi av basalgangliene hos rotter

**En pilotstudie for å klarlegge om MR utstyr på viviariet kunne anvendes til spektroskopi på basalgangliene hos rotte. Med særlig vekt på spektroskopi av substantia nigra området.**

Langtidsbehandling med klassiske antipsykotika medfører høy frekvens av kroniske motoriske bivirkninger (Tardive dyskinesier). Disse bivirkninger er undertiden irreversible og årsaksmekanismene er så langt ikke klarlagte. Forsøk med en rottemodell på tardive dyskinesier har gitt indikasjoner på at behandling med et antipsykotikum (haloperidol) kan medføre skade i basalgangliene og lysmikroskopiske skader i substantia nigra er påvist etter avlivning av behandlede dyr. Resultatene støtter også en hypotese om at skadene kan skyldes dysregulering av glutamaterg transmisjon med celleskade til følge. Med tanke på å utvikle en ikke invasiv metode for å vurdere både årsaksmekanismer og tidsaspektet ved de medikamentutløste endringer i substantia nigra, søkte vi om midler for å starte et pilotprosjekt med MR spektroskopi av substantia nigra hos rotter.

Med støtte fra produsent og fagmiljøer i Trondheim og utlandet ble MR utstyret (7 tesla)på Vivariet trimmet med henblikk på optimalisering for spektroskopi av små strukturer. Det ble brukt mye tid på å trimme utstyret og det ble kjørt en rekke forsøk.

Arbeidet ble gjort så grundig at vi med stor sikkerhet kan konkludere med at de nevnte strukturene er så små at det nåværende MR utstyr ikke kan gi konsistente resultater.
Innen for rammen av de søkte prosjekt er det derfor ikke mulig å komme lengre med problemstilingen og prosjektet er avsluttet.
Undersøkelsene viste imidlertid at utstyret har et betydelig potensiale dersom problemstillingen er mindre krevende.

Forskningsprosjekt 911308:

# Fra identifikasjon av nye sykdomsgener til funksjonell genomforskning

Prosjektansvarlig: **Per Knappskog** (pkna@helse-bergen.no), Helse Bergen HF

**Av menneskets 25000 gener er det bare ca 2000 som har en kjent assosiasjon til sykdom. Ved å identifisere nye sykdomsgener kan vi få viktig kunnskap om genenes normalfunksjon og om sykdomsmekanismer, noe som vil være essensielt for utviklingen av spesifikk behandling.**

En sentral metode i jakten på nye sykdomsgener er undersøkelser av hele menneskets arvestoff med genetiske markører. Slike genetiske koblings- og assosiasjonsstudier kan nå utføres mye mer effektivt enn før med opptil 1 000 000 SNP-markører per prøve på en DNA-chip. Forskningsgruppen ved Senter for medisinsk genetikk og molekylærmedisin har de siste årene identifisert flere nye sykdomsassosierte gener med hittil ukjent eller mangelfullt kartlagt funksjon,

I 2006 fikk vi støtte fra Helse Vest til innkjøp av Affymetrix-plattform for analyse av DNA-chip'er. Vi har nå etablert denne teknologien og har gjennomført genomvid-screening for flere egne prosjekter. Utstyret og den teknologiske kompetansen vil være meget anvendelig for moderne translasjonsforskning innenfor mange medisinske forskningsmiljø.

Så langt har vi gjennomført genomvid-screening med SNP-analyse for 3 nye prosjekter (limb-girdle muskeldystrofi, spinocerebellær ataksi og alvorlig neonatal lactacidose). Vi har funnet kandidatområder for de to første tilstandene og genet for den sistnevnte sykdom.
Det er utprøvd effektiv terapi for en Canadisk pasient med kulde indusert svettesyndrom og utprøvende behandling av norske pasienter er planlagt.
Videre studerer vi nå funksjonen til både decorin (assosiert med hornhinnedystrofi), CRLF1 og CLCF1 (assosiert med kulde indusert svettesyndrom) genene i cellekulturer og i dyremodeller.

**3 vitenskapelige artikler er publisert i 2006:**

Rousseau F, Gauchat JF, McLeod JG, Chevalier S, Guillet C, Guilhot F, Cognet I, Froger J, Hahn AF, Knappskog PM, Gascan H, Boman H
"Inactivation of cardiotrophin-like cytokine, a second ligand for ciliary neurotrophic factor receptor, leads to cold-induced sweating syndrome in a patient."
Proc Natl Acad Sci U S A. 2006;103(26):10068-73
PMID: 16782820

Rødahl E, Van Ginderdeuren R, Knappskog PM, Bredrup C, Boman H
"A second decorin frame shift mutation in a family with congenital stromal corneal dystrophy."
Am J Ophthalmol. 2006;142(3):520-1
PMID: 16935612

Hahn AF, Jones DL, Knappskog PM, Boman H, McLeod JG
"Cold-induced sweating syndrome: a report of two cases and demonstration of genetic heterogeneity."
J Neurol Sci. 2006;250(1-2):62-70
PMID: 16952376

Forskningsprosjekt 911121:

# Intrakranielle svulster. Identifisering og karakterisering av biomarkører for invasivitet og residiv.

Prosjektansvarlig: **Per Morten Knappskog** (pkna@helse-bergen.no), Helse Bergen HF

**Risiko for residiv, vekst og invasivitet er sentrale, uløste kliniske problemer hos intrakranielle svulster. Enkelte typer intrakranielle benigne svulster (meningiomer, hypofyseadenomer, vestibularisschwannomer) kan hos ulike pasienter, til tross for ensartet histologi, variere i vekstpotensiale.**

Risiko for residiv, vekst og invasivitet er sentrale, uløste kliniske problemer hos intrakranielle svulster. Enkelte typer intrakranielle benigne svulster (meningiomer, hypofyseadenomer, vestibularisschwannomer) kan hos ulike pasienter, til tross for ensartet histologi, variere i vekstpotensiale. Meningiomer og hypofyseadenomer kan dessuten være invasive. Disse uforutsigbare egenskapene skaper diagnostiske og terapeutiske problemer, men gjør at disse tumortypene kan være gode modeller for å forstå invasivitet og vekst i maligne svulster som alltid er invasive. Prosjektets mål er å identifisere gener eller genprodukter som predikerer for residivrisiko og invasivitet hos benigne intrakranielle svulster.

Vi har utvidet biobank/pasientdatabase med ferskfrosset tumormateriale og blod slik at denne nå inneholder ca. 350 konsekutive pasienter med intrakranielle svulster. Vi har undersøkt RNA ekspresjon i 30 ulike meningiomer ved mikromatrise teknologi fra Applied Biosystems. Disse mikromatrisene inneholder prober for alle kjente gener (ca. 30 000) (både fra offentlige databaser og fra Celera). Vi har også analysert de samme prøvene ved Array –CGH og vi har identifisert ulike kromosomale rearrangementer i de ulike patologiske undergruppene av meningiomer.

Vi nå identifisert flere nye gener som har ulik genekspresjon i de ulike svulsttypene (molekylære markører) og disse resultatene er blitt bekreftet med kvantitativ RT-PCR. Videre har vi også studert genekspresjon i hypofysesvulster. Vi har her sett på effektene av behandling med somastatinanalog og sammenlignet genekspresjon i svulster fra pasienter som har fått medikamentell behandling og pasienter som ikke har fått dette. Dette studeres nå videre i cellekulturer (primærkulturer fra pasienter). Videre har vi med den samme type array-teknologi undersøkt genekspresjon i schwannomer.

**3 forskningspublikasjoner i 2006:**

Aarhus M, Bruland O, Lund-Johansen M, Knappskog PM
"Molecular profiling of intracranial meningiomas"
Scandinavian Neurosurgical Society, Annual Meeting, Oslo 2005

Aarhus M, Bruland O, Krossnes BK, Knappskog PM, Lund-Johansen M
"High-resolution microarray reveals distinct biological genotypes among fibrous meningiomas."
Scandinavian Neurosurgical Society, Annual Meeting, Copenhagen 2006

Aarhus M, Bruland O, Lund-Johansen M, Knappskog PM
"Intrakraniale meningiomer-nye kandidatgener på kromosom 22"
Kirurgisk høstmøte, Norsk kirurgisk forening, Oslo 2006

**1 forskningsbiobanker er tilknyttet prosjektet:**

ID: 340 (FHI Biobankregisteret)
"Tumormarkører i intrakranielle svulster"
Ansvarlig institusjon: Helse Bergen HF
Ansvarshavende: Morten Lund-Johansen
Etablert i 2001

Forskerutdanning - dr.grad 911175:

# Kronisk nyresvikt: Patogenese og behandlingsopsjoner

Prosjektansvarlig: **Sabine Leh** (sleh@helse-bergen.no), Helse Bergen HF
Prosjektet er tilknyttet Nasjonalt kompetansesenter for nefropatologi.

## Patogenese av kronisk nyresvikt

**Kronisk nyresvikt viser en "common final pathway" av morfologiske forandringer i nyren. Patogenesen av disse vevsforandringene er bare delvis oppklart.**

Forekomst av kronisk nyresvikt har økt bestandig og sykdommen representerer en stor utfordring for helsevesen og økonomi i vestlige land. Kronisk nyresvikt har et bredt spektrum av årsaker men viser lignende vevsforandringer i nyren som er karakterisert av fokal og segmental glomerulosklerose (dvs. partiell arrdannelse i filtrasjonsnøstene), tubulusatrofi (svinn av nyrekanalene) og interstitiell fibrose (sykelig økning av bindevev). Det er bare delvis oppklart hittil hvorfor og i hvilken rekkefølge disse vevsforandringene oppstår. Økt forståelse av disse mekanismer vil gi nye muligheter til forebygging og behandling.

En hypotese er at fokal og segmental glomerulosklerose vil forstyrre blodstrømmen til kapillærene (de ytterste forgreninger av blodårene) som forsyner tubuli. Nedsatt blodforsyning vil føre til vevshypoksi. Ved hypoksi aktiveres en transkripsjonsfaktor (HIF-1alpha) som igjen induserer produksjon av mange vekstfaktorer med tallrike, ofte motsatte virkninger på vevet. For eksempel vil det oppstå økt dannelse og økt nedbrytning av bindevev. En annen virkning er økning av kapillærer formidlet av vekstfaktoren VEGF.

I en rottemodell av spontan hypertensjon og assosiert kronisk nyreskade kunne vi påvise et endret mønster av vekstfaktorer, økt mengde av bindevevsnedbrytende enzymer og deres inhibitorer og økt bindevevsdannelse i den indre delen av nyrebarken.

Vi bruker nå en rottemodell hvor mikroembolisasjon med 20µm store mikrokuler imiterer den ovenfor nevnte forstyrrelsen i mikrosirkulasjon. Mikrokulene injiseres gjennom aorta, føres med blodstrømmen inn i venstre nyre (den høyre nyren ble fjernet) og blir på grunn av deres størrelse stoppet i glomeruli hvor de oblitererer en del av det glomerulære kapillærnøstet. Et pilotforsøk er gjennomført og har vist at et relativt høyt antall mikrokuler (500 000 til 1000 000) er nødvendig for å fremkalle en vesentlig tubulær skade. I hovedstudien skal vi undersøke om det finnes holdepunkter for at den tubulære skaden er forårsaket av hypoxi. Vi skal undersøke ekspresjon av HIF-alpha og VEGF med immunhistokjemi, og med en stereologisk metode om volumen av de peritubulære kapillærene øker. En annen gruppe har i en liknende modell vist at dyrene ikke utvikler vesentlig proteinuri eller hypertensjon. Vår studie har vist det samme i et observasjonstidsrom av inntil nå 6 uker. Både proteinuri og hypertensjon kan forårsake en tubulær skade. I denne modellen er begge to imidlertid utelukket som patogenetisk faktor av utvikling av tubulær skade.

**1 vitenskapelige artikler er publisert i 2006:**

Gudbrandsen OA, Hultstrøm M, Leh S, Monica Bivol L, Vågnes Ø, Berge RK, Iversen BM
"Prevention of hypertension and organ damage in 2-kidney, 1-clip rats by tetradecylthioacetic acid."
Hypertension. 2006;48(3):460-6
PMID: 16847149

Forskningsprosjekt 911111:

# Genetiske risikofaktorer for preeklampsi ved et mor-far-barn triade design

Prosjektansvarlig: **Rolv Terje Lie** (rolv.lie@smis.uib.no), Universitetet i Bergen

## Mors og barnets bidrag til svangerskapsforgiftning

**Gener fra mor og barn kan ha betydning for mors utvikling av svangerskapsforgiftning. Med programmet HAPLIN har vi undersøkt mors og barnets effekter av renin- og angiotensinogenhaplotyper, i enkel og dobbel dose. Hundre mor-far-barn triader er undersøkt.**

Svangerskapsforgiftning kjennetegnes ved høyt blodtrykk og proteiner i urinen. Sykdommen utvikles i andre halvdel av svangerskapet med alvorlige følger for mor og barn. Det er uklart hvordan sykdommen oppstår, men morkaken har trolig en sentral rolle. Flere studier tyder på at genetiske faktorer er involvert. Til nå har det vært størst interesse rundt mors genetiske disposisjon, men nyere studier viser at også barnets gener bidrar. Det er ikke klart hvilke gener det er snakk om, men flere kandidatgener er foreslått, deriblant gener som har sammenheng med kardiovaskulær sykdom.

Dyreforsøk har vist at renin hos barnet og angiotensinogen hos mor samspiller, med svangerskapsliknende symptomer til følge. Det er fremsatt en hypotese om at dette mor-barn samspillet har utspring i en genetisk konflikt hvor gener hos barnet er med på å øke blodtrykket, mens gener hos mor prøver redusere dette. For å kunne studere et slikt samspill, er det nødvendig med materiale fra mor, far og barn. Ved å studere genvarianter som gjenspeiler hele genets variasjon (haplotyper) kan vi undersøke hva som arves fra mor, og hva som arves fra far.

I dette forskningsarbeidet er det undersøkt sammenheng mellom svangerskapforgiftning og haplotyper i renin- og angiotensinogengenet. Det er samlet DNA fra 100 mor-far-barn triader. Tre haplotypevarianter i begge gener er genotypet og haplotypemønster analysert med programmet HAPLIN, som kan analysere sammenheng mellom bestemte gener og sykdom, og i tilfeller hvor sterk denne sammenhengen er. Programmet er utviklet av prosjektmedarbeidere.

Tre ulike angiotensinogen haplotyper (h1, h2 og h3) og tre ulike renin haplotyper (H1, H2, H3) ble funnet blant de undersøkte triader. Den mest vanlige angiotensinogenhaplotypen (h3) ble funnet å ha en signifikant beskyttende effekt (0.39, p-verdi 0.02) når mor var bærer av denne haplotypen (tilstede i enkel dose). Når moren derimot hadde enkel eller dobbel dose av en mer sjelden haplotype (h2), hadde hun høyere risiko for å utvikle preeklapsi, henholdsvis risiko på 1.3 og 4.3 (p-verdi 0.01). Ingen signifikante effekter ble funnet, for barn med de samme haplotypene i enkel eller dobbel dose.
For reninhaplotyper ble det funnet en svak beskyttende, ikke signifikant effekt når barn hadde den mest vanlige haplotypen (H1) i enkel dose (0.65). I dobbel dose hadde denne haplotypen en ytterligere beskyttende effekt (0.36), med tilnærmet signifikans (p-verdi 0.05). Ingen signifikante effekter ble funnet for mødre med samme haplotype i enkel eller dobbel dose.

For å undersøke om mulig samspill mellom angiotensinogen hos mor og renineffekt hos barnet, ble renineffekt hos mødre med den mest vanlige angiotensinogenhaplotypen (h3) analysert. Renineffekt når mor ikke hadde h3, ble også analysert. Ingen signifikant effekter ble funnet.

En mastergradsoppgave tilknyttet prosjektet er gjennomført. Genotypemetoder (LightCycler-teknologi, SnaPshot, sekvensering) for et middels stort laboratorium ble sammenlignet med hensyn på nøyaktighet, analysetid og kostnad. Sammenligningen resulterte i at vi i fremtidige preeklampsiarbeid vil benytte LightCycler-teknologi for genotyping. Metoden gir nøyaktig genotyping med kort analysetid, og med middels stor kostnad sammenlignet med de andre metodene.

**2 vitenskapelige artikler er publisert i 2006:**

Lie RT, Wilcox AJ, Skjoerven R
"Maternal and paternal influences on length of pregnancy."
Obstet Gynecol. 2006;107(4):880-5
PMID: 16582127

Gjessing HK, Lie RT
"Case-parent triads: estimating single- and double-dose effects of fetal and maternal disease gene haplotypes."
Ann Hum Genet. 2006;70(Pt 3):382-96
PMID: 16674560

**1 forskningsbiobanker er tilknyttet prosjektet:**

ID: 103 (FHI Biobankregisteret)
"Mors og barns bidrag til risiko for preeklampsi, en analyse av genetiske faktorer"
Ansvarlig institusjon: Helse Stavanger HF
Ansvarshavende: Nilsen Stein Tore
Etablert i 2000

Forskerutdanning - postdoc 911274:

# Intuition and mental health

Prosjektansvarlig: **Elisabeth Norman** (elisabeth.norman@psysp.uib.no), Universitetet i Bergen
Prosjektet er tilknyttet Kompetansesenter for sikkerhets, fengsels- og rettspsykiatri (ett av tre sentra i Norge).
Prosjektet er tilknyttet Opptrappingsplanen for psykisk helse i Nasjonal helseplan.

---

## Intuisjon og mental helse

**Med prosjektet "Intuisjon og mental helse" ønsker man å utvikle bedre metoder for å studere hvordan intuitive følelser styrer atferd og bedømmelser innenfor normal og patologisk atferd.**

Det har vært foreslått at intuitive følelser i ytterkanten av bevisstheten avspeiler ubevisst kognisjon. Et eksempel på ubevisst kognisjon er ubevisst læring av komplekse sammenhenger, såkalt "implisitt læring". Slik læring mener man spiller en viktig rolle i situasjoner hvor mennesker foretar bedømmelser eller beslutninger på bakgrunn av kompleks informasjon.

I prosjektet "Intuition and mental health: Understanding the role, individual variation and development of intuitive feelings in normal and pathological behaviour" vil man benytte teorier og metoder fra kognitiv psykologi for å utvikle en grunnleggende forståelse for hvordan intuitive følelser påvirker bedømmelser innenfor både normal og patologisk atferd. I prosjektet vil man utvikle nye laboratoriebaserte metoder som er bedre egnet enn eksisterende forskningsmetoder for å studere hvordan intuitive følelser styrer atferd og bedømmelser i klinisk relevante læringssituasjoner.

Elisabeth Norman ble ansatt i postdoktorstillingen 1. april 2006 og gikk ut i fødselspermisjon 24. april 2006. I løpet av denne 3-uker sperioden skrev Elisabeth Norman (2. forfatter) sammen med Mark C. Price (1. forfatter) et vitenskapelig kapittel med tittelen "Cognitive Feelings" til Cleeremans et al.'s (red.) Oxford Companion to Consciousness. Dette kapittelet vil utgjøre en del av det teoretiske grunnlaget for den empiriske delen av prosjektet.

Den empiriske delen av prosjektet vil starte opp når Elisabeth Norman er tilbake fra permisjon i 2007.

Forskerutdanning - dr.grad 911066:

# Kjemokinnettverk ved AML.

Prosjektansvarlig: **Astrid M. Olsnes** (asmr@helse-bergen.no), Helse Bergen HF
Prosjektet er tilknyttet Nasjonal strategi for kreftområdet i Nasjonal helseplan.

## Kjemokinnettverket ved akutt myelogen leukemi

**Kjemokiner er en familie av små, basiske proteiner som styrer vandringen av celler i kroppen. Kjemokinene kan påvirke cellenes egenskaper og vekst, og spiller en viktig rollen i utviklingen av kreft. Kartlegging av kjemokinnettverk er nyttig for utviklingen av nye behandlingsformer, slik som immunoterapi, mot blodkreft (leukemi).**

Kjemokiner er en undergruppe av proteingruppen cytokiner, og de deltar blant annet i fosterutvikling og modning av hvite blodlegemer, men også dannelse av nye blodkar, tumorvekst og spredning av kreftceller (metastasering). De sistnevnte punkter er viktige ledd i utviklingen av kreftsykdom.

I prosjektet ser vi på hvilke kjemokiner som blir produsert av blodkreftceller (AML-blaster) under ulike forhold, og hvordan AML-blastenes kjemokinutskillelse virker på vandring av immunkompetente celler i retning av kreftcellene.

Akutt myelogen leukemi (AML) er en aggressiv kreftsykdom som krever rask og intens cellegiftbehandling, helst kombinert med beinmargstransplantasjon. Ikke alle pasienter kan motta den optimale behandlingen, og i mange tilfeller blir bedringen kun midlertidig. Tilbakefallene skyldes trolig restsykdom, det vil si tilstedeværelsen av kreftceller som overlever behandlingen. En måte å angripe restsykdom på, er ved å stimulere kroppens egne celler til å oppdage og tilintetgjøre disse kreftcellene. Da må pasientens egne hvite blodlegemer finne frem til AML-cellene, og her spiller kjemokinene en vesentlig rolle.

Vi har undersøkt på hvilken måte profilen for enkelte kjemokiner endrer seg før, under og etter behandling og feber under innleggelse, og vi har sett hvordan lymfocytter vandrer i retning av AML-cellene. Vi har også sett på hvordan kjemokinprofilen er hos AML-celler som har blitt dyrket under vekstforhold som fremmer utvikling i retning av såkalte dendrittiske celler. Dendrittiske celler er spesielt egnet til å gjøre andre celler oppmerksomme på nærværet av fremmede eller uønskede celler i kroppen. Således undersøker vi hvilken rolle kjemokiner kan få i immunoterapi for AML.

**1 vitenskapelige artikler er publisert i 2006:**

Olsnes AM, Motorin D, Ryningen A, Zaritskey AY, Bruserud Ø
"T lymphocyte chemotactic chemokines in acute myelogenous leukemia (AML): local release by native human AML blasts and systemic levels of CXCL10 (IP-10), CCL5 (RANTES) and CCL17 (TARC)."
Cancer Immunol Immunother. 2006;55(7):830-40
PMID: 16267679

Forskerutdanning - dr.grad 911239:

# Effekterna av HIV-infektion på mykobakteriers tillväxt i monocytoida celler

Prosjektansvarlig: **Sharad Pathak** (birgitta.asjo@gades.uib.no), Universitetet i Bergen

## HIV-infeksjon og mykobakteriers tilvekst i monocytoide celler.

**Målsettingen i prosjektet er å øke vår kunnskap om samspillet mellom HIV og mykobakterier ved samtidig infeksjon.**

Dobbel infeksjon med humant immunsvikt virus (HIV) og ulike typer mykobakterier er vanlig. Verdens helseorganisasjon (WHO) regner med at ca 1/3 av verdens ca 40 millioner HIV/AIDS pasienter også har infeksjon med tuberkulose bakterien (mykobacterium tuberculosis)(1). Det er også vist at ca 60-70 % av AIDS pasienter blir infisert av mykobacterium avium(2).

HIV og sykdomsfremkallende mykobakterier kan infisere samme målcell i kroppen, såkalte makrofager. Ved samtidig infeksjon er det rimelig å anta at den ene mikroben kan gi opphav til miljømessige betingelser som kan påvirke den andre mikrobens livsbetingelser. Målsettingen i dette prosjektet er å øke vår kunnskap om samspillet mellom HIV og mykobakterier i makrofager. Ved å undersøke tilveksten av ulike typer mykobakterier (M. tuberculosis,M. avium intracelluare, M. avium paratuberculosis, M.bovis BCG) i makrofager med og uten HIV infeksjon ønsker vi å kartlegge om det finnes noen grunnleggende fellestrekk hos disse bakteriene i forhold til HIV infeksjon.

Prosjektet ble startet opp i april 2005. Etter å ha etablert rammebetingelsene for oppdyrkning av mykobakterier på laboratoriet vårt i 2005, utviklet vi en metode som kan mangedoble arvestoffet i ulike mykobakterier, såkalt realtids-PCR i 2005/2006. Metoden tillater oss å kvantitere mengden mykobakterier. I løpet av 2006 har vi testet denne metoden ut på kliniske prøver fra Sør- Afrika i samarbeid med Senter for Internasjonal Helse, UiB og resultatene er nå klare for publisering. Vi har videre gjort flere infeksjons forsøk med mykobakterier i makrofager med samtidig stimulering av enkelte HIV proteiner. Vi er nå i full gang med å forbedre disse forsøkene og teste ut effekten av selve HIV viruset på tilveksten av ulike mykobakterier.

Referanser:

1) Fra WHO's webside URL:http://www.who.int/tb/hiv/faq/en/index.html
2) European Centre for the epidemiological monitoring of AIDS. IV/AIDS surveillance in Europe. URL:http://www.eurohiv.org/sida.htm

Forskerutdanning - dr.grad 911258:

# V1a-receptor and genetic hypertension

Prosjektansvarlig: **Elisabeth Vaagen Samsøe** (elisabeth.samsoe@student.uib.no), Universitetet i Bergen

## Vasopressin reseptorens betydning for utvikling av genetisk hypertensjon

**Studiet tar sikte på å undersøke vasopressin reseptorens (V1a) rolle i utvikling av høyt blodtrykk ved å måle tetthet av denne reseptoren i ulike vev som nyre, hjerte, hjerne, tarm og underekstremiteter. Reseptortetthet undersøkes med gen og proteinseparasjonsteknikker.**

Høyt blodtrykk representerer et alvorlig helseproblem både i Norge og resten av verden. Som et resultat av at befolkningen stadig blir eldre og fetere, øker også hyppigheten av pasienter med høyt blodtrykk. Resultatet av denne negative utviklingen vil være flere tilfeller av hjerte og kar sykdommer, nyresvikt, og større risiko for en tidelig død.

- Vann og saltbalansen i kroppen og den evnen blodkarene har til å trekke seg sammen er viktige faktorer for blodtrykket og dette reguleres blant annet av hormonet vasopressin. Hormonet Vasopressin blir fanget opp av en reseptor (V1a) som får blodkarene til å trekke seg sammen. Mengden av V1a reseptor vil dermed kunne være med på å regulere blodtrykksutviklingen.

- Forskningsprosjektet er gjort på rotter som pga arv utvikler høyt blodtrykk. Tidligere arbeid har vist et høyere nivå av reseptoren for vasopressin i små motstandskar i nyren hos disse rottene sammenlignet med kontroll rotter. Denne forskjellen er derimot kun tilstedet i ung alder hos dyrene, noe som kan tyde på at et forhøyet nivå av reseptor proteinet bidrar til utviklingen av det kronisk høye blodtrykket. I det pågående forskningsprosjektet undersøker vi om dette også er gjeldene for andre motstandskar i kroppen, eller om dette funnet er spesifikt for nyren. Selve forsøket omfatter isolering av blodkar i nyre, hjerte, tarm, hjerne, hale og underekstremiteter. Prøvene blir videre analysert for å finne total mengde av vasopressin reseptor i de ulike prøvene.

- Metoden for å isolere kar går ut på å injisere jernpartikler inn i blodsystemet. Jernpartiklene vil samle seg i de minste motstandskarene ettersom kapillærene hindrer dem i å passere inn i venesystemet. Karene blir så videre renset gjennom flere trinn hvor man tilslutt kan trekke ut motstandskarene ved hjelp av en magnet. Denne metoden er tidligere bare benyttet til å isolere blodkar i nyrebarken hos rotter.

I løpet av 2006 ble metoden videreutviklet til også å kunne brukes på annet vev enn nyre. Det ble også utført et pilotprosjekt, som viste at den modifiserte metoden var vellykket i flere av de andre organene. Vi har også i løpet av året tilpasset ulike antistoff som brukes for å gjenkjenne reseptoren. Vi er nå i sluttfasen av prosjektet og har samlet prøver fra de ulike vevene. Dette vil bli analysert for å eventuelt kunne avdekke ulike nivå av V1a reseptor protein både med gen- og proteinseperasjonsteknikker.

Forskerutdanning - postdoc 911271:

# Mechanistic studies of SCHAD deficiency - a novel link between fatty acid oxidation and insulin secretion

Prosjektansvarlig: **Tone Sandal** (tone.sandal@biomed.uib.no), Universitetet i Bergen
Prosjektet er tilknyttet Nasjonal strategi for diabetesområdet i Nasjonal helseplan.

## Ny sammenheng mellom fettsyrenedbryting og insulinsekresjon

**Lavt blodsukker hos nyfødte kan være arvelig og skyldes da som oftest for høy utskillelse av insulin. Ved å karakterisere slike pasienter i Norge har man oppdaget at et gen involvert i fettsyrenedbrytning kan være årsak til tilstanden. Dette åpner for muligheten til å studere nye og ukjente mekanismer for insulinregulering**

Lavt blodsukker (hypoglykemi) hos nyfødte har mange årsaker, og kan også være en arvelig sykdom. Den vanligste årsaken er da ukontrollert og forhøyet utskillelse av insulin fra beta-cellene i bukspyttkjertelen, en tilstand som kalles hyperinsulinisme. Tidlig diagnose og korrekt behandling er kritisk for å unngå permanent hjerneskade hos barnet.

På mange måter representerer arvelig hyperinsulinisme det motsatte av diabetes, hvor pasientene har for høyt blodsukker på grunn av manglende produksjon eller utilstrekkelig virkning av insulinet. Selv om hyperinsulinisme er en sjelden sykdom, kaster studier av denne tilstanden derfor lys over en folkesykdom med stadig økende forekomst.

Mutasjoner i fire ulike gener forårsaker hyperinsulinisme. Disse gir alle opphav til proteiner som uttrykkes i betacellene, hvor de regulerer stoffskiftet eller ladningen over cellemembranen. En femte årsak har i de senere år blitt oppdaget av forskningsgrupper i London og Bergen. Etter omfattende studier av en norsk-pakistansk familie kunne man fastlå at en mutasjon i genet for ”kortkjede 3-hydroksyacyl-CoA dehydrogenase” (SCHAD) var årsak til sykdommen. Dette genet koder for et mitokondrielt enzym som deltar i fettsyrenedbrytningen. Funnet peker i retning av en sammenheng mellom fettsyreomsetting og insulinregulering som ikke tidligere har vært kjent.

Vi studerer nå underliggende mekanismer for hvordan SCHAD-enzymet er involvert i insulinregulering. For dette formålet skal vi utvikle cellemodeller for situasjonen i pasientene, altså modeller som har en defekt i SCHAD-genet og for høy insulinproduksjon. I denne forbindelse bruker vi tredimensjonal cellekultur hvor cellene får vokse i mikroomgivelser som i størst mulig grad gjenspeiler korrekte biologiske forhold.

Parallelt ønsker vi å etablere en dyremodell med SCHAD-mangel. Dette innebærer et internasjonalt forskningssamarbeid hvor vi skal produsere såkalte ”knock-out” mus. Her vil SCHAD-genet være slått ut spesifikt i de insulinproduserende beta-cellene. I prosjektet vil vi også studere pasientprøver for å undersøke frekvensen av SCHAD-mangel som årsak til hyperinsulinisme.

Prosjektet har potensial til å finne helt nye sammenhenger mellom insulinregulering og enzymer som deltar i fettsyreomsettingen. Resultatene vil forhåpentligvis bidra til økt forståelse av mekanismene bak både hyperinsulinisme og diabetesutvikling.

Forskerutdanning - dr.grad 911265:

# Functional genomics and molecular typing of Mycobacterium tuberculosis

Prosjektansvarlig: **Ruth Stavrum** (rst063@student.uib.no), Universitetet i Bergen

**Tuberkulose er en smittsom sykdom som årlig rammer ti millioner og tar livet av tre millioner mennesker. Sykdommen er forårsaktet av bakterien Mycobacterium tuberculosis og rammer de med nedsatt immunforsvar. I dette prosjektet ønsker vi å karakterisere genetiske områder hos bakterien som er involvert i stammevariasjon, virulens og vertstilpasning.**

Tuberkulose er en sammensatt sykdom hvor samspillet mellom bakterien og vertens immunforsvar i stor grad påvirker utfallet av sykdommen. Bakterien som forårsaker tuberkulose spres ved luftsmitte og kan angripe hvilken som helst del av kroppen, men rammer som regel lungene. Sykdommen kan behandles med antibiotika, men det har i den senere tid blitt registrert en alarmerende økning i forekomsten av resistente bakterier. Enkelte stammer har vist seg å være mer virulente enn andre. En slik stamme er Beijing-stammen som først ble oppdaget i Beijing-provinsen i Kina, men som senere er blitt påvist over hele verden. Denne stammen sprer seg raskere og har høyere frekvens av antibiotikaresistens enn andre stammer. Ved å karakterisere genetiske områder hos forskjellige stammer ønsker vi å finne genetiske endringer som kan forklare hvorfor enkelte stammer er mer virulente og tilpasningsdyktige enn andre. I tillegg ønsker vi å kartlegge vertcellens respons ved infeksjon av stammer med varierende grad av virulens for finne eventuelle endringer i organiseringen av immunresponsen.

Vi har tilgang til et stort batteri av kliniske M. tuberculosis (Mtb) stammer fra Myanmar (350), Sør-Afrika (300) og India (100). Disse stammene er blitt genotypet v.h.a spoligotyping, samt restriction-fragment length polymorphism (RFLP) (Myanmar) og mycobacterium-interspersed repetetive unit of variable number tandem repeat (MIRU-VNTR) (India). Blant de stammene vi har testet ser vi en overrepresentasjon av Beijing-stammen i Yangon, Myanmar, enkelte provinser i Sør-Afrika, mens den i Delhi, India er ikke like utbredt. Vi har også funnet andre stammer som er minst like utbredt som Beijing-stammen i de områdene prøvene er samlet inn. Basert på resultatene fra genotypingen valgte vi ut enkelte stammer for hel-genom analyse v.h.a. komparativ genom hybridisering (CGH). Denne analysen avdekket bestemte deleterte og innsatte gener/områder som var felles for mange av de mest utbredte stammene, Beijing inkludert. Disse funnene er svært interessante med tanke på å avdekke genetiske endringer som kan gi økt virulens. MIRU-VNTR er en PCR-basert metode som krever mindre biologisk materiale enn RFLP, er mindre tidkrevende og resultatene kan lettere sammenlignes mellom laboratorier. Dette gjør at man raskere kan påvise både lokale og globale epidemier eller en eventuell kryss-kontaminasjon i et laboratorium. I forbindelse med et forskningsopphold hos en samarbeidspartner ved Centre for DNA Fingerprinting and Diagnostics (CDFD) i Hyderabad, India, har vi tatt i bruk MIRU-VNTR på vårt prosjekt og vil i løpet av kort tid etablere denne metoden ved sekvenseringslaboratoriet ved Haukeland Universitetssykehus. I arbeidet med å kartlegge vertcellens respons ved infeksjon er det utført infeksjonsforsøk på makrofager fra mus. Makrofagene ble infisert med enten villtype Mtb eller en mutant. Vi er fortsatt i ferd med å analysere resultatene fra dette arbeidet, men vi ser allerede klare forskjeller i makrofagens respons til de to stammene.

Arbeidet med kartleggingen av vertscellens respons til ulike stammer, samt de genetiske forskjellene mellom de kliniske stammene fortsetter i 2007, og vi er optimistiske med tanke på avdekke faktorer som er medvirkende årsaker til nåtidens tuberkulosepandemi.

**2 forskningspublikasjoner i 2006:**

Valvatne H, Stavrum R, Phyu S, Bø TH, Jonassen I, Kalland KH, Hinds J, Butcher P, Grewal HMS.
"Identification of deletions in clinical Mycobacterium tuberculosis isolates using comparative genomic hybridisation."

Poster presented at the 4th Symposium of The Wellcome Trust Funded Multi-Collaborative Microbial Pathogen Microarray Facility, Cambridge, UK, 24th-26th May 2006.

Stavrum R, Valvatne H, Stavrum AK, Kalland KH, Riley L, Jonassen I, Grewal HMS.
"Dynamics of global macrophage expression responses to in vitro infection with wild-type and a hypervirulent mce1-mutant of M. tuberculosis."
Poster presented at the International Symposium on New Frontiers in Tuberculosis Research, ICGEB Campus, New Delhi, India, 4th-6th December 2006 (abstract published in New Frontiers in Tuberculosis Research; ISBN-10:0230-63004-9 Macmillan Ltd. pp 169-170)

Forskningsprosjekt 911210:

# Studie av biologiske effekter etter stråleknivsbehandling av maligne hjernesvulster

Prosjektansvarlig: **Frits Allan Thorsen** (frits.thorsen@biomed.uib.no), Universitetet i Bergen
Prosjektet er tilknyttet Strålekniv.

## Stråleknivsbehandling av ondartede hjernesvulster

**Eksperimentelle studier viser en klar effekt av Stråleknivsbehandling på ondartede hjernesvulster implantert i hjernen på immundefekte dyr.**

Bestråling av hjernesvulster med den såkalte Strålekniven ved Haukeland Universitetssykehus (som gir en fokusert, høy engangs stråledose) har blitt etablert som en effektiv behandlingsform for godartede hjernesvulster og hjernemetastaser. For å kunne bedre behandlingsresultatene også for ondartede svulster (gliomer) i hjernen, trengs en økt biologisk forståelse for hva som skjer etter bestråling med små, fokuserte gammastråler.

I vårt prosjekt har vi benyttet biopsimateriale fra pasienter operert for glioblastom. Materialet har blitt kuttet i små tumorpsheroider, og bestrålt med ulike stråledoser. Deretter har spheroidene blitt implantert i hjernen på immundefekte rotter. Parallelt med dette har in vitro strålerespons også blitt undersøkt. Median overlevelse i dyregruppene viste at overlevelsen økte signifikant med stråledosen, og i gruppen hvor den høyeste stråledosen ble gitt, var det ikke tegn til svulster i tre av forsøksdyrene ved forsøkets slutt. Immunohistokjemiske analyser viste store tumornekroser, omgitt av aktivt delende tumorceller, hvor omkring 33 % av tumorcellene var i celledelingsfasen. En studie av antall blodkar i tumor (vaskularisering) ble også utført.

Det har også blitt gjort genekspresjonsanalyser og proteomikkbasert identifikasjoner av ulike proteiner involvert i tumorangiogenese og invasjonsprosessen. For to av genene /proteinene er det vist at tumorinvasjonen kan hemmes ved å slå av genekspresjonen.

I den siste fasen har vi gått videre med den kliniske delen av prosjektet, hvor resultatene fra Stråleknivsbehandling av pasienter med ondartede svulster blir evaluert. Registreringen av pasientdataene er nå på det nærmeste avsluttet, og studiet er under evaluering. Foreløpige resultater viser at Stråleknivsbehandling av pasienter med tumorprogresjon har gitt økt overlevelse. En kontrollgruppe av glioblastompasienter som ikke har fått Stråleknivsbehandling er blitt etablert, og data fra denne gruppen blir nå sammenlignet med behandlingsgruppen.

**3 vitenskapelige artikler er publisert i 2006:**

Sakariassen PØ, Prestegarden L, Wang J, Skaftnesmo KO, Mahesparan R, Molthoff C, Sminia P, Sundlisaeter E, Misra A, Tysnes BB, Chekenya M, Peters H, Lende G, Kalland KH, Øyan AM, Petersen K, Jonassen I, van der Kogel A, Feuerstein BG, Terzis AJ, Bjerkvig R, Enger PØ
"Angiogenesis-independent tumor growth mediated by stem-like cancer cells."
Proc Natl Acad Sci U S A. 2006;103(44):16466-71
PMID: 17056721

Goplen D, Wang J, Enger PØ, Tysnes BB, Terzis AJ, Laerum OD, Bjerkvig R
"Protein disulfide isomerase expression is related to the invasive properties of malignant glioma."
Cancer Res. 2006;66(20):9895-902
PMID: 17047051

Thorsen F, Enger Oyvind, Wang J, Bjerkvig R, Pedersen PH
"Human glioblastoma biopsy spheroids xenografted into the nude rat brain show growth inhibition after stereotactic radiosurgery."
J Neurooncol. 2006
PMID: 16955221

**1 forskningsbiobanker er tilknyttet prosjektet:**

ID: 1355 (FHI Biobankregisteret)
"Biopsibank for kreftforskning"
Ansvarlig institusjon: Helse Bergen HF
Ansvarshavende: Enger, Per Øyvind
Etablert i 2006

Korttidsprosjekt 911285:

# Effekterna av HIV-infektion på mykobakteriers tillväxt i dendritiska celler

Prosjektansvarlig: **Birgitta Åsjø** (birgitta.asjo@gades.uib.no), Universitetet i Bergen

## Dubbelinfektion av dendritiska celler med Mykobacterium avium och HIV

**M.avium är den vanligaste mykobakterieinfektionen hos HIV-positiva patienter. Det är därför viktigt att öka vår kunskap om patobiologiska förhållandena som kan råda vid samtidig infektion med dessa mikrober.**

Infektioner med Humant immunbristvirus (HIV) och Mykobacterium tuberculosis skördar vart år många miljoner dödsfall. Dubbelinfektion med HIV och mykobakterier är vanligt. Även om infektion med M.tuberculosis blir allt vanligare och anses vara allvarligare så är M.avium betydligt vanligare och 60-70% av AIDS-patienter rapporteras ha en dissiminerad M.avium infektion. M.avium-infektionerna manifesteras vanligen först när patienterna har en klar immunsvikt. Dendritiska celler (DC) är troligen våra viktigaste antigenpresenterande celler och spelar en helt avgörande rolle i försvaret mot olika mikroorganismer. På sin yta har DC olika receptorer som “Toll like receptors” och “C-type lectins” vilka reagerar med olika komponenter i mikrobernas cellväggar.

Målsättningen är 1) undersöka om det regulatoriska HIV-proteinet Tat eller samtidig HIV-infektion kan leda till infektion av DC med M.avium . Infektion av DC med M.avium har tidigare inte påvisats in vitro 2) undersöka vad som sker med M.avium i infekterade DC. Sker det en kontrollerad eller okontrollerad förökning? 3) undersöka om Tat-behandlade M.avium bakterier kan binda till DC och om detta leder till förändring av modning/differentiering av DC viket är tillfället vid M.tuberculosis infektion.

Så långt har kulturer av DC etablerats från HIV-negativa blodgivare och karakteriserats med flödescytometri. Infektion med M.avium har också kunnat påvisas i ett försök i en relativt låg grad. Intracellulär lokalisering bekräftedes genom konfokalmikroskopi. Detta var viktigt för att skilja mellan bakterier som bara har bundit sig till overflaten på DC men icke har fagocyterats. Vi kunde inte påvisa någon tydlig skillnad mellan bakterier som behandlats med Tat och de som icke behandlats. De vidare försöken går nu ut på att bekräfta infektionen av DC med M.avium och att utvide infektionen med samtidig närvaro av infektiöst HIV och monitorera bakteriernas tillväxt.

Strategiske midler - spesielle satsinger 911136:

# Helseøkonomi - Fritt sykehusvalg.

Prosjektansvarlig: **Afsaneh Bjorvatn** (afsaneh.bjorvatn@econ.uib.no), Universitetet i Bergen

## Fritt sykehusvalg: Konsekvenser for pasienter og helseforetak

### Problemstillingen er knyttet til fritt sykehusvalg med vekt på hvordan ordningene har påvirket pasientstrømmer og helseprodusentenes atferd

Prosjektet retter fokuset mot problemstillingen knyttet til fritt sykehusvalg og sykehusreformen med vekt på hvordan ordningene har påvirket pasientstrømmer og helseprodusentenes atferd. Avhandlingen vil være empirisk, og metodisk gjøre bruk av regresjonsanalyser i studien. Spørsmål som ønskes besvart er:

a) I hvilken grad har fritt sykehusvalg påvirket pasientstrømmer? Har pasientenes valg av sykehus vært påvirket av faktorer som avstand til sykehus, karakteristika ved pasientene slik som alder, kjønn, familieforhold, etc? Hvilke helseforetak i rammes mest av "pasientflukt"? Hvilke faktorer ved de enkelte sykehus kan forklare at sykehuset tiltrekker seg pasienter, eller at pasienter i nærområdet i større grad enn andre steder velger sykehus lengre borte?

b) Hva er de økonomiske konsekvensene av fritt sykehusvalg for helseforetakene? Et relevant spørsmål her er om det er slik at helseforetakene prioriterer pasienter fra egen region som følge av sørge-for-ansvaret eller om det er slik at prioriteringene påvirkes av foretakenes insentiver til å tjene inn inntekter ved å ta imot pasienter fra andre regioner.

c) Har ordningen ført til redusert ventetid for pasientene? Et viktig empirisk spørsmål er i hvilken grad fritt sykehusvalg og innsatsstyrtfinansiering har gitt kortere ventetid, på hvilke områder effekten har vært størst, og om reduksjonen primært skyldes en omallokering av pasienter fra lange til korte ventelister, eller økt produksjon i systemet som helhet. Er det slik at reformen gir sykehusene insentiver til å øke produktiviteten og tiltrekke seg pasienter ved å redusere ventetider på behandling?

d) Har ordningen ført til bedre kvalitet på behandlingen? Det rettes søkelys på konkurranse mellom sykehus og effekten på behandlingskvalitet. Spørsmål som ønskes besvart er om kvaliteten på sykehustjenester har økt som følge av konkurranse etter innføringen av fritt sykehusvalg.

Strategiske midler - spesielle satsinger 911137:

# Logistikk - forprosjekt

Prosjektansvarlig: **Pål Davidsen** (pal.davidsen@geog.uib.no), Universitetet i Bergen

## Utforming av det akuttmedisinske behandlingsløp

**Vi har gjort et modellbasert studium av behandlingsforløpet på akuttmottaket og Sentraloperasjonsavdelingen (SOP). Modellene er lagt til grunn for simulering og ulike driftspolicies er evaluert. Resultatene fremkommer i to hovedoppgaver, hvorav den ene (vedr. akuttmottaket) er ferdigstilt og den andre (vedr. SOP) er under ferdigstilling.**

Det har vært gjennomført to studier av pasientflyt ved Haukeland sykehus. Studien av akuttmottaket (AMK) er avsluttet og studien av Sentraloperasjonsavdelingen (SOP) er under avslutning og vil bli rapportert ved neste årsrapport, men bli tilgjengelig senest mars 2007.01.20. Studie er del av et forprosjekt av strategisk karakter, finansiert av Helse Vest og gjennomført av masterstudentene Kristin Dvergsdal og Charlotte Linge i samarbeid med Arne Kraakenes, Powersim AS, og veilederen professor Pål I. Davidsen, Alle knyttet til Gruppen for systemdynamikk, Universitetet i Bergen.

Begge studiene er ledd i en evaluering av hvorvidt systemdynamikk er en tjenlig metode for studiet av pasientflyt ved helseinstitusjoner og dets omgivelser og for evaluering av policies for drift av helseforetak. Hovedkonklusjonen er at så er tilfelle. Det er imidlertid er spørsmål om hvilket aggregeringsnivå en skal legges seg på i slike studier. De to studiene som er blitt gjennomført har et lavt aggregeringsnivå som innebærer at studien er en basert på en modell av en kontinuerlige og en diskrete komponenter. Pasienter er beskrevet hver for seg med den tilstandsutviklingen de gjennomløper i hhv. AMK og SOP. Dette leder til modeller om omfatter over 1 mill. elementer og som krever stor beregningskapasitet. I fortsettelsen vil vi legge oss på et noe høyere aggregeringsnivå, i tråd med en tradisjonell systemdynamisk innfallsvinkel. Det innebærer en beskrivelse av systemet i form av kontinuerlige prosesser.

I prosjektet har vi hatt et nært samarbeid med sykehusets avdelinger. Samarbeidet med AMK og SOP har fungert utmerket. Det har imidlertid vært en utfordring at ledelsen ved enkelte avdelinger har skiftet opptil tre ganger i løpet av prosjektet. Dette har gjort det vanskelig å definere og evaluere policies som den enkelte ledelse finner av betydning å få vurdert. I videreføringen av prosjektet, vil vi derfor legge enda større vekt på en intimt samarbeid med ledelsen for de enkelte avdelinger. Nok en utfordring liger i at data fra en rekke databaser må koples for å få en full oversikt over pasientflyten. En omfattende revisjon og ytterligere integrering av sykehusets informasjonssystemer pågaår og vi gjøre at fremtidige studier kan gjennomføres på en mer kostnadseffektiv måte.

Av resultatene fra studien av akuttmottaket (AMK) velger vi her å rapportere følgende for 2004 og 2009 scenariene:

1. Det kan ikke påvises at tidligere daglig utskriving frå avdelingene (postene) påvirker den akutte pasientflyten. Årsaken er at det ikke har vært mulig å påvise at en økt belastning (i form av inneliggende pasienter) på den enkelte post leder til en opphopning av pasienter på akuttmottaket. Dette er et interessant resultat som indikerer behovet for et nærmere studium av det foreliggende tallmaterialet.
2. Bedre tilgang på ressurser i AKM fører til en økt gjennomstrømning av pasienter på opptil 19.7 % (2004) og opptil 26.6 % (2009).
3. Kortere ventetider på avdelingsplass og tilgang til servicefunksjoner fører til bedre pasientflyt gjennom akuttmottaket, samt gjennom HUS, på opptil 19,2% (2004) og opptil 16.8% (2009).
4. Utvidet romkapasitet i AKM fører til mindre parkering av pasienter i AKM, kortere oppholdstid i AKM og betre pasientflyt, - en forbedring på opptil 1.3% (2004) og 4.5 % i 2009). Den effekten forsterkes betydelig når den kombineres med økt personelltilgang. Resultatene er da en forbedring på opptil 15% (2004) og 20% (2009).

**2 forskningspublikasjoner i 2006:**

Pål I. Davidsen, Kristin Dvergsdal, Arne Kraakenes
"Logistics of Emergency Treatment At Haukeland University Hospital inBergen"
Procedings fo the International Conference on Information Systems, Logistics and Supply Chain, May 14. - 17. 2006, Lyon, France.

Kristin Dvergsdal
"The emergency patient flow at Haukeland University Hospital, A System Dynamics Description and Analysis"
Mastergradsoppgave, Gruppen for Systemdynamikk, Institutt for Geografi, Universtetet i Bergen

Nasjonalt kvalitetsregister 911152:

# Norsk intensivregister

Prosjektansvarlig: **Hans Flaatten** (hkfl@helse-bergen.no), Helse Bergen HF

**Data fra rapportering om intensivaktiviteten ved norske sykehus 2005. Dette året har nær 80 % av intensivseksjonene levert individuelle data (hvert enkelt opphold), noe som har gitt langt bedre datakvalitet.Ca 9000 intensivpasienter ble innrapportert for 2005.**

**Datainnsamling**

- For år 2003: seks einingar leverte individuelle data
- For år 2004: 15 einingar leverte individuelle data
- For år 2005: 25 einingar leverte individuelle data

Det har fleire gongar vore årsmøtediskusjonar i NIR om datainnsamling. Styringsgruppa sendte i mars 2006 ut ein meir detaljert mal for innrapportering av data. Det har vore gjort ein flott innsats i intensivmiljøet– mange har lagt ned eit stort arbeid for å kunne levere individuelle data til NIR. Dette gjer at vi snart har nådd målet om å få bortimot all intensivaktivitet kartlagt som individuelle data. Det gjenstår enno ein del før alle leverer komplette data etter malen, men det meste av ”kjernedata” er no på plass.

**Resultat for 2005**

28 av 31 intensiveiningar har levert data:

- 25 har levert individuelle data
- 3 har levert aggregerte data
- 3 har ikkje levert data

Frå 2004 til 2005 har det samla sett vore ein reduksjon i registrerte *intensivopphald*. Dette skuldast fyrst og fremst at nesten alle har levert individuelle data etter definisjonar nedfelt i malen, slik at data frå “uekte” intensivpasientar i stor grad er luka vekk. Intensivopphald rapportert til NIR for 2005:

- Lokalsjukehus 1890 (1610) 20%
- Sentralsjukehus 4780 (6567) 50%
- Regionsjukehusa 2839 (2790) 30%

Det er som i 2003 og 2004 ein tydeleg skilnad i *gjennomsnittsalder* for intensivpasientane på regionsjukehusa samanlikna med dei andre sjukehusa:

- Lokalsjukehus 62,8 år
- Sentralsjukehus 60,3 år
- Regionsjukeshus 46,9 år

For fyrste gong har vi fått ein viss oversikt over talet på *reinnleggingar* på dei ulike intensivavsnitta. 22 einingar har rapportert frekvens av reinnleggingar. Gjennomsnitta er her sortert etter sjukehuskategori:

- Lokalsjukehus 7,8%
- Sentralsjukehus 7,9%
- Regionsjukehus 10,1%

Alle har levert data på *intensivmortalitet*, men ni einingar har ikkje levert data for sjukehusmortalitet. Samla sett er intensivmortaliteten:

- Lokalsjukehus 11,8%
- Sentralsjukehus 12,9%

- Regionsjukehus 13,9%

**Diagnosar**
Dei fleste medlemene i NIR har også sendt inn ICD-10-kodar på intensivpasientane. Nokre har sendt fleire kodar på alle pasientane, andre har berre ein hovuddiagnosekode, og atter andre har kode på nokre av pasientane.
Vi har i NIR lagra alle desse kodane, men vi har førebels ikkje funne ein fornuftig måte å presentere desse resultata samla på, så dette får vi kome tilbake til. I mellomtida er det fint om medlemene held fram med å registrere og sende i rapporten dei inntil 10 viktigaste ICD-10-kodane (som er relevante for intensivopphaldet).

**Overflytting av pasientar**
Vi takkar for alle som har sendt inn data på dette. Førebels er det litt for sporadisk rapportering til at vi har laga oversikt, men vi tek godt vare på alle data, og kjem etterkvart også tilbake til dette punktet.

**Årsmøte 2005**
Møtet vart halde 25.11.05 om bord på Hurtigruta mellom Bergen og Trondheim med kring 58 deltakarar. Rapport er å finne i NAForum nr. 1 2006.

**Avslutning**
Norsk Intensivregister har no snart nådd målet om å få alle data som individuelle data. Vi ser allereie no at dette hevar kvaliteten mykje, då vi kan sortere data og plukke ut openberre feil

**1 forskningspublikasjoner i 2006:**

Reidar Kvåle
"Årsrapport NIR 2005"
NAForum nr. 4/2006

Strategiske midler - spesielle satsinger 911153:

# Ledelse og organisasjon: Ledelse av endring i foretak

Prosjektansvarlig: **Kari Guldbrandsøy** (Kari.Guldbrandsoy@rokkan.uib.no), Universitetet i Bergen

## Ledelse og endringer i helseforetak

**Stipendiat Kari Guldbrandsøy setter i sitt pågående doktorgradsarbeid fokus på endringer som har funnet sted i Helse Vest siden sykehusreformen ble iverksatt. Hensikten er å bidra til teoriutvikling om sammenhengen mellom ledelse og endringer og hvilken rolle etablerte spenninger mellom fag, politikk og administrasjon spiller i denne sammenheng.**

Helseforetakene har vært gjennom store endringer de siste årene. Økonomiske utfordringer legger press på etablerte organisasjonsstrukturer. Ledelse tillegges større betydning. I avhandlingen rettes fokus mot forholdet mellom politikk, fag og administrasjon og betydningen av etablerte klassifiseringer og begreper i endringsprosesser i helsevesenet. Hvilke aktører og argumenter som har stått sentralt i utvalgte endringsprosesser og hvilken rolle har ledelse spilt i denne sammenheng?

En prosess som analyseres er styringsdialogen mellom departementet, Helse Vest og de fire lokale helseforetakene. Spørsmålet som stilles er hva slags styringsform som dominerer, og om nettverk og marked har økt i betydning slik som det ofte hevdes. Foreløpige funn indikerer at staten anvender ulike former for styring, men at en hierarkisk og detaljorientert styring fremdeles står sterkt. I en annen artikkel tar Guldbrandsøy for seg tiltak for å oppnå endret funksjonsfordeling, nærmere bestemt de foreslåtte endringene av fødetilbudet. Disse forslagene har fått mye oppmerksomhet fra både pasienter, befolkning, politikere, ansatte og media. Det har også forslag omkring reorganisering av det nevrokirurgiske tilbudet, og denne prosessen er utgangspunktet for den tredje artikkelen i Guldbrandsøy sin avhandling. Den fjerde artikkelen tar for seg betydningen av etablerte klassifikasjoner og kategorier i helsevesenet, hvordan de oppstår og hva som skjer når de utfordres.

Guldbrandsøy er tilknyttet Rokkansenteret og Institutt for Administrasjon og organisasjonsvitenskap, UiB. Veiledere er professor Ivar Bleiklie og dr.polit Haldor Byrkjeflot. Doktorgradsprosjektet er en del av ATM-prosjektet (Autonomy, Transparency and Management), som ledes av Haldor Byrkjeflot, og tar for seg ledelse og organisering av helsevesenet (for mer informasjon, se nettsiden www.polis.no).

**2 forskningspublikasjoner i 2006:**

Guldbrandsøy, K. og Byrkjeflot, H. (2006)
"Beretninger om styring i Helse Vest 2002- 2005"
Workshop i Uppsala, April 2006

Guldbrandsøy K. og Byrkjeflot, H. (2006)
"From government to governance in the Norwegian Health care sector?"
Paper for the 22nd EGOS Colloquium 2006, Bergen July 6.-8th 2006

Forskerutdanning - dr.grad 911267:

# Flyktninger og mentale helsetjenester - en casestudie i Bergen

Prosjektansvarlig: **Eugene Guribye** (eugene.guribye@rbup.uib.no), Nasjonalt folkehelseinstitutt
Prosjektet er tilknyttet Opptrappingsplanen for psykisk helse i Nasjonal helseplan.

---

**Flyktninger har tilgang til lavterskel mentale helsetjenester, men benytter dem i liten grad. Eugene Guribye er i gang med et doktorgradsprosjekt som undersøker hvordan grupper av flyktningeforeldre oppfatter mentale helsetjenester i Norge, og hvordan de håndterer sine barns mentale helse utenfor det offentlige hjelpeapparatet**

Flyktninger har høy risiko for å utvikle mentale helseproblemer, både som et resultat av livssituasjonen i hjemlandet, men også i vertslandet. Selv om det her i landet tilbys lavterskel mentale helsetjenester til flyktninger på lik linje med andre innbyggere, bruker flyktninger av ulike årsaker kanskje først og fremst egne nettverk for å sørge for sine barns mentale helse, sier Eugene Guribye ved Regionsenter for barn og unges psykiske helse.

- Årsakene kan være at det knyttes tabuer til psykiske helseproblemer. For noen flyktninger kan også mentale helsetjenester forbindes med strukturell vold i land der mental sykehus først og fremst er steder å plassere bort vanskelige individer. Andre har erfart at de blir behandlet som flyktninger snarere enn individer i helseapparatet, og at helsepersonell oppfatter dem som vanskelige pasienter dersom de fremmer sine egne syn på sine egne lidelser.

Guribyes forskning er knyttet til UNGKUL undersøkelsen ved Nasjonalt Folkehelseinstitutt som forsøker å finne ut hvordan sosiale og kulturelle faktorer påvirker barns utvikling, mestring og trivsel. Uansett nasjonal opprinnelse og kulturell tilhørighet, møter alle barn i Norge utfordringer, motgang og til og med store dramatiske hendelser i løpet av oppvekten. De fleste har ressurser til å mestre disse problemene. Ressursene er gjerne knyttet til barnas egenskaper, deres familie og venner og til deres kulturelle tradisjoner. UNGUL vil finne ut når det er en ressurs for barnet å vokse opp med påvirkning fra forskjellige kulturer, og når denne situasjonen kan bidra til at barnet utvikler mentale lidelser.

For å finne ut mer om dette gjør Guribye for tiden sosialantropologisk feltarbeid ved en tamilsk lørdagsskole i Bergen.

- Det virker paradoksalt nok som om borgerkrigen på Sri Lanka på samme tid øker risikoen for å utvikle mentale lidelser, samtidig som den gjør at tamilske flyktninger velger å stå sammen og utvikle sine egne nettverk for å sikre sine barns velvære.

Ved å skape tette sosiale nettverk rundt barnet og å legge til rette for en meningsfylt hverdag og fremtid, fungerer lørdagsskolen på mange måter som en preventiv instans på linje med føringene som ble lagt i de store helsekonferansene i Alma Ata og Ottawa. Der forandret fokuset seg fra behandling til preventive foretak for å bedre menneskers helse.

Forskningsprosjektet har holdt på siden januar 2006, og avsluttes etter planen i 2008.

**1 forskningspublikasjoner i 2006:**

Guribye Eugene
"Flyktningeforeldres håndtering av barnas psykiske helse"
Guribye, Eugen. Flyktningeforeldres håndtering av barnas psykiske helse. [Vitenskapelig foredrag]. Schizofrenidagene; 22.11.2006 - 24.11.2006

Korttidsprosjekt 911294:

# A naturalistic effectiveness study of intervention in child mental health

Prosjektansvarlig: **Einar Heiervang** (ehei@helse-bergen.no), Helse Bergen HF
Prosjektet er tilknyttet Opptrappingsplanen for psykisk helse i Nasjonal helseplan.

## Systematisk måling av behandlingsresultater i BUP

**Opptrappingsplanens mål om at 5 % av barn og unge skal få hjelp fra psykiatrien er snart nådd, men hvor effektive er hjelpetiltakene? Dette undersøkes i kvalitetssikringsprosjektet som ledes av overlege dr. med. Einar Heiervang ved Haukeland Universitetssykehus i Bergen.**

Opptrappingsplanens kvantitative mål for hvor mange som skal få behandling synes snart nådd, og det rettes nå søkelys på kvaliteten av og innholdet i tjenestene. For å oppnå gode behandlingsresultater er det nødvendig både å anvende gode behandlingsmetoder, og å innføre systemer for kontinuerlig måling av effekten av behandlingen på pasientene. Videre må disse resultatene brukes lokalt til hele tiden å justere og forbedre behandlingen.

Antall behandlede pasienter og lengden på ventelisten sier lite om det vi gjør hjelper. Dårlig kvalitet er kostbart både for pasienten og samfunnet. Derfor har flere ledende sykehus internasjonalt innført rutiner hvor de måler hvor vellykket behandlingen er og gjør denne informasjonen tilgjengelig for pasienter og myndigheter. Dette fører igjen til bedre behandlingsresultater på det enkelte sykehus. I Danmark skal pasienter nå kunne velge sykehus også ut fra behandlingsresultatene.

Leddproteseregistrene i Bergen er gode eksempler på hvordan systematisk måling av resultater får konsekvenser for behandlingen. Et annet eksempel er behandlingsprotokollene for behandling av blodkreft hos barn som har ført til dramatisk bedret overlevelse. Men kan slike mål anvendes på alle typer behandling, som for eksempel barne- og ungdomspsykiatrien?

Måleinstrumenter utviklet for kartlegging av psykiske vansker i befolkningen har de siste årene blitt introdusert også i klinikkene. Det gjelder både spørreskjema og intervjuer - som kan fylles ut elektronisk over internett. Dette sparer tid både for pasient, pårørende og terapeut. Ved å gjenta de samme målingene etter 6 måneder kan man ikke bare se om pasienten er blitt bedre, men om bedringen er større enn en kan forvente uten behandling. En tar her hensyn både til at noen faktisk blir bedre av seg selv, statistiske faktorer, og barnets og familiens bakgrunn.

Flere BUP poliklinikker innen Helse Vest har nå tatt disse metodene systematisk i bruk, og gjennom deltakelse i internasjonalt nettverk vil de motta jevnlige rapporter om deres resultater sammenlignet med gjennomsnittet for alle klinikker, og med ubehandlede barn/unge som er fulgt over tid i befolkningsstudier. Man registrerer ikke bare symptomreduksjon, men også bedret funksjon og brukerfornøydhet. Dette utgjør grunnlaget for å vurdere effekten av nye behandlinger eller rutiner i klinikken, og kan gjøres kjent for pasienter og andre.

Forskningsprosjekt 911209:

# Selvmordsproblematikk i psykiatriske akuttmottak. En prospektiv oppfølgingsstudie av pasienter innlagt i psykiatriske akuttmottak (PAM) i Helse Bergen på grunn av selvmordsrisiko

Prosjektansvarlig: **Hugo Jørgensen** (hugo.jorgensen@psyk.uib.no), Universitetet i Bergen
Prosjektet er tilknyttet Opptrappingsplanen for psykisk helse i Nasjonal helseplan.

---

## SIPEA-studien

**En prospektiv studie av pasienter innlagt i psykiatrisk akuttmottak (PAM) i Helse Bergen, med særlig vekt på faktorer knyttet til selvmordsrisiko.**

Selvmordsrisiko er i mange tilfeller den viktigste begrunnelsen for henvisning til Psykiatrisk akuttmottak (PAM) i Helse Bergen. De som innlegges utgjør en svært heterogen gruppe, fra de dypt deprimerte som kan ha et intenst ønske om å dø, til de som truer med selvmord med det formål å få innleggelse eller en annen for hjelp eller oppmerksomhet. I Helse Bergen finnes det få (om noen) alternativer til innleggelse i PAM for personer som er i en situasjon der de selv eller noen rundt dem frykter at selvmordsrisiko kan være til stede.

For å få oversikt over omfanget av problematikken og kunnskap om ulike undergrupper og deres behov, er det nødvendig å følge en pasientkohort over tid.
Det antas at en del av de ikke-psykotiske pasienter med selvmordsrisiko som innleggelsesårsak ville hatt større nytte av et tilbud om ikke bestod av innleggelse. Det vil derfor være nødvendig med en utdypende undersøkelse av denne gruppen.

SIPEA studien består av 2 ledd. Ledd 1 er en kohort studie som inkluderer alle innlagte innenfor et bestemt tidsrom. Her blir en rekke variabler registrert med henblikk på evt. prediksjon av suicidalatferd, helsetjenestebruk, praktisk/sosial funksjon og død. Ledd 2 er en utdypende studie av ikke-psykotiske pasienter som innlegges på grunn av mulig selvmordsrisiko. I tillegg til kohortvariabler registreres en rekke tilleggsvariabler med relasjon til selvmordsatferd. En ønsker å teste deres prediktive verdi med hensyn til forløp i et 6 måneders perspektiv.

SIPEA studien er nå inne i en fase med aktiv datainnsamling og det er i liten grad gjort analyser med tanke på resultater.

**2 forskningspublikasjoner i 2006:**

Mellesdag LS, Mehlum L, Wentzel-Larsen T, Jørgensen HA
"Sicidality in Psychatric Emergency admissions: The SIPEA-study , a prospective follow-up study."
Psychiatrica Danubina 2006; 18: suppl. 1

Mellesdal L
"SIPEA-prosjektet. Noen resultater fra 1 års datasamling i Psykiatrisk akuttmottak, Helse Bergen"
SINTEF-Nettverkskonferanse 29.-30. mai 2006

Strategiske midler - spesielle satsinger 911248:

# Efficiency in High-Risk Maternity Care - Team midwifery supervision

Prosjektansvarlig: **Elisabeth Severinsson** (elisabeth.severinsson@uis.no), Universitetet i Stavanger

**Denna rapporteringsperiod er ett år preget av vidareføring och førberedelser før igångsättning av prosjektet. Beviljningen fra Helse Vest er benyttet til å finansiere en postdok stilling ved Institutt for helsefag, Universitet i Stavanger**

Detta projektet har som mål att undersöka och analysera faktorer som påverkar blivande mödrars eller nyblivna mödrars uppfattningar om barnafödande. Det är ett forebyggende prosjekt och innefattar en intervention i form av jordemor veiledning. Denna modell karakteriseras av kontinuitet under graviditet, fødsel och efterfødseln. Den professionella jordemor och den blivande moderns kontinuerliga relation är i fokus. De eventuella hälsohinder som föreligger uppmärksammas och den blivande moderen kan tack vare kontinuitet i relationen till jordemor känna trygghet och tillit inför kommande förlossning. Modellen har praktiserats i flera länder och det har rapporterats en økad trygghet under hela graviditeten och fødsel samt eftervården. Prosjektet är både teoretiskt og empiriskt.

1. På planeringsplanet har møte mellan representanter i referensgruppen på Stavanger Universitetssjukhus, Kvinne- och Barsel kliniken och Universitet i Stavanger førekommit før att i detalj diskutera genomførandet av den empiriska forskningen.
2. På førberedelseplanet har framfør allt teoretiska forberedelser genomførts:

    a. En litteraturgenomgång av internationell aktuell forskning med fokus på tidigare empirisk forskning har dokumenterats och systematiserats med fokus på klinisk handledning/veiledning och inom mental helse. Resultatet av denna genomgang samt de under året publicerade studierna i anknytning till temana, har legat till grund for revidering av forskningsplanen.
    b. Ytterligare teoretiska studier har genomførts med en litteratur-genomgång av tillämpning av 'team midwifery model' i et internationellt perspektiv. Denna review är under utarbetande och planeras att skickas in till publisering under våren 2007.
    c. Den empiriska delen av prosjektet har startat i form av systematisk veiledning for jordemor-teamet. Det har genomforts cirka 18 timmars gruppeveiledning. Det är en grupp erfarna jordemödrar som kontinuerligt får handledning/veiledning i hur de bäst skall kunna möta de mödrar som har särskilda behov; att möta, att lära sig att aktivt lyssna, att samtala, att stödja och ge adekvat information. Detta behövs för att förebygga ohälsa. Vetenskaplig forskning om handledning/veiledning inom olika discipliner och i olika kontext har genomförts under många år. Fokus i veiledning har haft som mål/hensikt å styrke professionell yrkesidentitet och fortsetter under 2007.

**4 vitenskapelige artikler er publisert i 2006:**

Bégat I, Severinsson E
"Reflection on how clinical nursing supervision enhances nurses' experiences of well-being related to their psychosocial work environment."
J Nurs Manag. 2006;14(8):610-6
PMID: 17054734

Berggren I, Severinsson E
"The significance of nurse supervisors' different ethical decision-making styles."
J Nurs Manag. 2006;14(8):637-43
PMID: 17054737

Tveiten S, Severinsson E
"Communication--a core concept in client supervision by public health nurses."
J Nurs Manag. 2006;14(3):235-43

PMID: 16600013

Johansson I, Holm AK, Lindqvist I, Severinsson E
"The value of caring in nursing supervision."
J Nurs Manag. 2006;14(8):644-51
PMID: 17054738

**2 forskningspublikasjoner i 2006:**

Granerud A & Severinsson E
"The struggle for social integration in the community - the experiences of people with mental health problems"
Journal of Psychiatric and Mental Health Nursing 13, 288-293

Jakobsen E & Severinsson E
"Parents experiences of collaboration with professionals in community health care"
Journal of Psychiatric and Mental Health Nursing 13, 288-293

**1 doktorgrader er avlagt i 2006:**

Begat I
"An inquiry into the influence of clinical nursing supervision. Nurses professional ethics and experiences of well-being, focusing on the psychosoical work environment"
Februar 2006
Hovedveileder: Elisabeth Severinsson

Strategiske midler - spesielle satsinger 911242:

# Akuttmedisinsk forskning

Prosjektansvarlig: **Eldar Søreide** (soed@sir.no), Helse Stavanger HF

**Akuttmedisinsk forskning og utviklingsarbeid har en lang tradisjon i Stavanger helt tilbake fra den første anestesilegen, Bjørn Lind, ble ansatt på Stavanger sykehus i 1956. Den akuttmedisinske forskningen har vært og er fokusert rundt "Kjeden som redder liv".**

- Forskningen ser på alle ledd i kjeden som redder liv fra legfolks innsats utenfor sykehus til intensivbehandling og rehabilitering inne på sykehus.
- Forskningen er pasient nær med stor klinisk relevans.
- Kontinuerlig kvalitetsforbedring og forskningen er tett knyttet sammen.
- Mye av forskningen kan klassifiseres som helsetjenesteforskning.
- Forskningen er preget av tverrfaglig samarbeid mellom blant annet leger, sykepleiere og ambulanse personell, samt ved at flere klinikker på SUS er involvert i det tverrfaglige samarbeidet. Selv om mye av forskningen skjer innenfor virksomheten i Akuttklinikken (Prehospital avdeling, Akuttavdelingen, Anestesi- og Operasjonsavdelingen, Intensivavdelingen), så involverer forskningen i høy grad de andre klinikkene.
- Forskningen er nettverksbasert og internasjonal idet den i stor grad er basert på samarbeid med andre sykehus og institusjoner, både i inn- og utland.

Hjertestansprosjektet SUS er et samarbeidsprosjekt mellom Akuttklinikken, Medisinsk Klinikk, Medisinsk Service klinikk og Stavanger Helseforskning as og RAKOS. Stipendiat Thomas Lindner startet 1.9.2006. Allerede datamaterial for en publikasjon, og pasientdatabase for 2 nye studier godkjent og under oppstart.

Er holdninger en faktor i arbeidet med å redusere unødig respiratortid? Prosjektansvarlig er intensivsykepleierne Britt Sætre Hansen (PhD student fra 2005) og Wenche T M Fjælberg. 1 publikasjon accepted, og 4 publikasjoner til under utarbeiding.

Skandinavisk Major Trauma Outcome study. Traume-triage og triagekriterier. Flere delstudier og samarbeidsprosjekter både lokalt, regionalt, nasjonalt og internasjonalt. Oppstart 2006 med 2 stipendiater. Datamaterialet til 4 studier under innsamling.

Veiledere og bi-veiledere: Seksjonsoverlege dr. med Eldar Søreide ved Intensivavdelingen, Akuttklinikken er FoU ansvarlig og professor II i anestesiologi og akuttmedisin ved Institutt for Kirurgiske Fag, Universitetet i Bergen. Videre innehar han et adjungert akuttmedisin professorat II ved UiS, Institutt for Helsefag (donasjon fra Laerdal Medical)

Avdelingsoverlege dr. med Hans Morten Lossius ved Akuttavdelingen er førsteamanuensis II ved UiS, Institutt for Helsefag. Han er videre forskningskoordinator ved RAKOS (Regionalt Kompetansesenter for Akuttmedisin), Helse Vest.

**4 vitenskapelige artikler er publisert i 2006:**

Busch M, Soreide E, Lossius HM, Lexow K, Dickstein K
"Rapid implementation of therapeutic hypothermia in comatose out-of-hospital cardiac arrest survivors."
Acta Anaesthesiol Scand. 2006;50(10):1277-83
PMID: 17067329

Salthe J, Kristiansen SM, Sollid S, Oglaend B, Soreide E.
Capnography rapidly confirmed correct endotracheal tube placement during resuscitation of extremely low birthweight babies (< 1000 g).
Acta Anaesthesiol Scand 2006;50:1033-6.
PMID: 16923102

Heier HE, Bugge W, Hjelmeland K, Soreide E, Sorlie D, Haheim L.
Transfusion vs. alternative treatment modalities in acute bleeding: a systematic review.
Acta Anaesthesiol Scand 2006;50:920-31.
PMID: 16923085

Soreide K, Soiland H, Lossius HM, Vetrhus M, Soreide JA, Soreide E.
Resuscitative emergency thoracotomy in a Scandinavian trauma hospital-Is it justified?
Injury 2006 Nov 1; [Epub ahead of print]
PMID: 17083941

**4 forskningspublikasjoner i 2006:**

Busch M, Soreide E, Lossius HM, Lexow K, Dickstein K
"Rapid implementation of therapeutic hypothermia in comatose out-of-hospital cardiac arrest survivors."
Acta Anaesthesiol Scand. 2006; 50:1277-83.

Salthe J, Kristiansen SM, Sollid S, Oglaend B, Soreide E
"Capnography rapidly confirmed correct endotracheal tube placement during resuscitation of extremely low birthweight babies (< 1000 g)."
Acta Anaesthesiol Scand 2006;50:1033-6.

Soreide K, Soiland H, Lossius HM, Vetrhus M, Soreide JA, Soreide E.
"Resuscitative emergency thoracotomy in a Scandinavian trauma hospital-Is it justified?"
Injury 2006 Nov 1; [Epub ahead of print]

Heier HE, Bugge W, Hjelmeland K, Soreide E, Sorlie D, Haheim L.
"Transfusion vs. alternative treatment modalities in acute bleeding: a systematic review."
Acta Anaesthesiol Scand 2006;50:920-31.

Prosessmidler 970004:

# Eating habits, physical and metabolic parameters relevant for obesity

Prosjektansvarlig: **Villy Våge** (villy.vage@helse-forde.no), Helse Førde HF

## Livsstilsendringsprogram med sjukeleg overvektige

**Sunn mat pluss mosjon kan ha god effekt! I dette prosjektet søkje vi å kartleggje effekten av å endre livstil på fedme, særleg abdominal fedme, og blod markørar som er relevante for utvkling av fedmerelaterte sjukdomar, seier Lesley Robertson, klinisk ernæringsfysiolog ved Røde Kors Haugland Rehabiliteringssenter i Sogn og Fjordane.**

Fedme, og særskilt abdominal fedme, er ein stor risikofaktor for ei rekkje sjukdomar. Førekomsten av hjerte- og karsjukdomar og type II diabetes mellitus (DM) er hyppigare hjå overvektige samanlikna med normalvektige personar.

Utvikling av fedmerelaterte sjukdomar er svært kompleks, men ein er i ferd med å få oversikt over nokre av mekanismane. Etter kvart som fedme hjå ein person aukar, og feittceller veks i storleik, fører dette til at feittvevet frigjev pro-inflammatoriske signalstoff som gir låggradig betennelsestilstanden.

Epidimiologiske studier viser at pro-inflammatoriske signalstoff og hs-CRP (high sensitivity C-reactive protein) som gir indikasjon av betennelsestilstanden, aukar ved fedmerelaterte sjukdomar. Samtidig veit ein at blodnivået av det anti-diabetiske, anti-inflammatoriske, anti-atherosklerotiske fettvev hormonet adiponektin går ned med alvorleg fedme og ein trur at denne reduksjonen er viktig for utviklinga av fedmerelatert sjukdomar.

Moderat vektreduksjon kan hindre og reversere utvikling av fedmerelaterte sjukdomar som type II DM og ein vedvarande vektreduksjon kan redusere blodnivå av dei aktuelle inflammasjonsmarkørane. I tillegg er det mogeleg at endring i diettsamansetning kan ha effekt på inflammasjon og utvikling av fedmerelaterte sjukdomar.

I 2005 etablerte Helse Vest eit behandlingstilbod med fokus på livsstilendring (sunn mat, mosjon og mental trening) for sjukleg overvektige. Opplegget var basert på ei avtale med Ebeltoft kurcenter i Danmark og Røde Kors Haugland Rehabiliteringssenter der 48 deltakarar (delte i to grupper) fekk tilbod om eit behandlingsopplegg over totalt 40 veker.

I denne studien ynskte vi å undersøkje effekten av livstilsendring med omsyn til kostvanar, vektreduksjon og endring av midjemål og blodnivå av dei markørane som er relevante for fedmerelaterte sjukdomar; adiponektin og hs-CRP.

Resultata frå ei gruppe på livstilsendring er analyserte og vert publisert som ei mastergradsoppgåve våren 2007. Med omsyn til kostvanar, har deltakarane minka feittinntak (særleg metta feitt) i løpet av opplegget og dette fører til høgare energi prosent frå protein og karbohydrater. Dei har også auka fiber inntak og minka sukker inntak. Gjennomsnittleg vektreduksjonen var 28 % av innleiande vekt, med ein reduksjon av 21 % i midje-mål. Samtidig minka hs-CRP nivået og adiponektin auka.

Til tross for at vi ikkje har data som viser at utvikling av fedmerelaterte sjukdomar i gruppa minka, indikerer resultata (om kostvanar, vekt, midjemål og blodmarkørar) at ein kunne forvente redusert risiko for slike sjukdomar.

Vi vil gjennomføre same type studie med pasientar som får tilbod om kirurgisk fedmebehandling ved Førde sentralsjukehus (FSS). Innsamling av data frå kirurgiske pasientar er nett sett i gang og det blir spennande å få resultata!

Relaterte publikasjonar

1. Florez H, Castillo-Florez S, Mendez A, Casanova-Romero P, Larreal-Urdaneta C, Lee D & Goldberg R (2006) C-reactive protein is elevated in obese patients with the metabolic syndrome. Diabetes Res Clin Pract 71, 92-100.
2. Gil-Campos, M., Canete, R. R. & Gil, A. (2004) Adiponectin, the missing link in insulin resistance and obesity. Clin Nutr 23: 963-974.
3. Lindstrom J, Louheranta A, Mannelin M, Rastas M, Salminen V, Eriksson J, Uusitupa M & Tuomilehto J (2003) The Finnish Diabetes Prevention Study (DPS): Lifestyle intervention and 3-year results on diet and physical activity. Diabetes Care 26, 3230-3236.
4. Sosial-og Helse direktorat 2004. Forebygging og behandling av overvekt/fedme i helsetjenesten.

Forskningsprosjekt 911194:

# Venepunksjon versus hæl-lansett ved blodprøvetaking hos nyfødte

Prosjektansvarlig: **Andreas Andreassen** (andreas.andreassen@helse-fonna.no), Helse Fonna HF

**Blodprøvetaking er forbundet med smerte, også hos nyfødte barn, som ikke så lett kan gi uttrykk for denne smerten. Det er viktig å bruke skånsomme metoder for blodprøvetaking hos de nyfødte barna.**

Tradisjonelt sett er stikk i hælen blitt brukt i forbindelse med blodprøvetaking hos nyfødte. Observasjoner indikerer at dette er et smertefullt område, og alternative metoder har derfor vært utprøvd. Prøvetaking ved venepunksjon (stikk i en samleåre, vanligvis på håndbaken) har innarbeidet seg som alternativ på flere sykehus i Norge. Om denne metoden virkelig er mindre smertefull er imidlertid ikke tilstrekkelig dokumentert.

Vårt arbeid ved Nyfødtavdelingen på Haugesund sjukehus har som mål å kunne dokumentere om det er noen forskjell i smerteopplevelsen ved de to alternative stikkemåter, og slik kunne gi anbefalinger om hvilken metode som bør benyttes.

Nyfødte barn har dokumentert smertelindrende effekt av sukkervannsløsning i munnen, og dette blir benyttet ved alle smertefulle prosedyrer ved vårt sykehus. Smertebedømming hos nyfødte er vanskelig, og det er utviklet en rekke ulike verktøy for dette. Et av de internasjonalt mest anerkjente og utbredte er PIPP (Premature Infant Pain Profile), som vi benytter i vår bedømming.
Barn som skal ta "Føllings prøve", en prøve som tas av alle nyfødte barn i Norge, blir etter loddtrekning trukket til enten hælstikk eller venepunksjon. Dette skjer etter innhentet samtykke fra foreldre. Noen barn kan ikke delta, for eksempel syke barn, for tidlig fødte eller barn som tidligere har tatt blodprøve.

Barnet videofilmes i forbindelse med blodprøvetakingen og videoopptaket vurderes i henhold til PIPP. Det vil så bli gjort en sammenligning av PIPP-skåre mellom de to ulike prøvetakingsteknikkene. For å påvise en relevant forskjell trenger vi bedømming av 140 barn, og datainnsamlingen er pr. i dag omlag halvveis. Vi beregner å sluttføre datainnsamlingen sommeren 2007, og håper å kunne presentere arbeidet i løpet av høsten/vinteren 2007/2008.

Forskerutdanning - dr.grad 911163:

# Spilleavhengighet - Måling, personlighet og behandling

Prosjektansvarlig: **Helga Myrseth Arnestad** (helga.myrseth@student.uib.no), Universitetet i Bergen

**Spilleavhengighet er et alvorlig problem både for den som rammes, for pårørende og for samfunnet. Nyere undersøkelser viser at 50-70.000 nordmenn lider av spilleproblemer. I denne studien ønsker vi å evaluere måleinstrument på feltet, kartlegge personlighetstrekk hos spilleavhengige samt evaluere ulike behandlingsformer.**

Det råder stor usikkerhet om hvor gode måleinstrumentene som brukes i befolkningsundersøkelser er. Enkelte instrument er kritisert for å klassifisere for mange som spilleavhengige. I Norge har det blitt utført to befolkningsundersøker i 2003 og 2005 som viste at det var henholdsvis 50.000 og 70.000 personer som hadde spilleproblemer. Men siden studiene ikke brukte samme måleinstrument er det ikke grunnlag for å si at det har vært en økning i spilleproblemer i Norge. Vi ønsker i dette prosjektet å undersøke hvor gode de ulike instrumentene er til å korrekt klassifisere hvem som har alvorlige spilleproblemer, er i risikosonen for å utvikle spilleproblem eller ikke har spilleproblem. Vi er godt i gang med datainnsamlingen, men har ikke fått noen resultater enda.

Man har begrenset kunnskap om hva som kjennetegner spilleavhengige når det gjelder karakteristika som personlighet. Kunnskap om dette vil være nyttig for å kunne si noe om risikofaktorer, faktorer som opprettholder spilleatferd og også i forhold til forebygging og behandling. Vi har samlet inn data fra over 40 spilleavhengige på et bredt spekter av personlighetstester og måleinstrument. Disse dataene vil sammenlignes med en kontrollgruppe uten spilleproblemer, for å se om det er visse personlighetstrekk som er mer utbredt blant spilleavhengige.

De fleste behandlingstilbud for spilleavhengige består av samtaleterapi individuelt eller i gruppe. Nyere studier har vist at medikamentell behandling også kan ha en god effekt på spilleavhengighet. Få studier har systematisk sammenlignet medikamentell behandling og samtaleterapi. I dette prosjektet ønsker vi å teste ut effekten av medikamentell behandling og individuell samtaleterapi for spilleavhengighet samt kombinasjonen av disse to behandlingsformene. Vi startet rekruttering av pasienter til prosjektet i juni 2006, og vil fortsette å rekruttere pasienter de neste to årene.

**1 vitenskapelige artikler er publisert i 2006:**

Pallesen S, Molde H, Arnestad HM, Skutle A, Menzoni R, Holsten F
"[Pharmacological treatment of pathological gambling]"
Tidsskr Nor Laegeforen. 2006;126(10):1322-4
PMID: 16691267

**3 forskningspublikasjoner i 2006:**

Molde H, Pallesen S, Arnestad HM & Johnsen BH
"Outcome of multicomponent cognitive behavioral group treatment for pathological gambling"
Poster at ABCT conference in Chicago, 18-20. nov. 2006.

Arnestad HM
"Spilleavhengighet - mekanismer på individnivå"
Innlegg på Norsk Psykologikongress, Oslo 29. aug - 1. sept, 2006.

Arnestad HM
"Årsaker til Spilleavhengighet"
Sunnmørsposten, 28.12.2006

Korttidsprosjekt 911284:

# Food hypersensitivity: Further studies to improve the understanding of pathophysiology, Diagnosis and Gut Ecology

Prosjektansvarlig: **Gülen Arslan** (gulen.arslan@med.uib.no), Universitetet i Bergen
Prosjektet er tilknyttet Opptrappingsplanen for psykisk helse i Nasjonal helseplan.

## Intestinal matoverfølsomhet

**Prosjektet mitt er en del av matoverfølsomhetsprosjektet som er en regional funksjon med potensiale for å bli et nasjonalt kompetansesenter. Videre har 2 stortingsmeldinger sagt at dette er prioritert forskningsområde.**

Gastrointestinal matoverfølsomhet er stort og hyppig forekommende problem i befolkningen, men matallergi i klinisk forstand er langt sjeldnere enn antatt. Prevalensundersøkelser har vist at så mange som 25-30 % av befolkningen mener at de har det, mens prevalensen av ekte matallergi bare er 10-12 % hos barn under fire år og 1-2 % hos voksne. Pasienter med matoverfølsomhet har ofte dårlig livskvalitet og mange uforklarte helseplager. Derfor er det viktig å skille matallergi fra funksjonelle og organiske forstyrrelser og dette kan være vanskelig både for pasient og lege. Kognitiv følelsesmessig sensibilisering på hjernenivå, og ikke-immunologisk sensibilisering, er patogenetiske mekanismer som kan forklare at pasientene har plager fra mange organsystemer. Omfattende aktivering av kognitive nettverk kan utløses ved perifere sensoriske mekanismer, ofte mistolket som ”matallergi”. Våre resultater fra MAI-prosjektet (Matallergi og -intoleranse) viste at få pasienter hadde ekte matoverfølsomhet og majoriteten av pasientene hadde ikke-allergiske overfølsomhetsreaksjoner. Livskvalitet er signifikant redusert, og pasientene hadde unormalt mange helseplager med uklar årsakssammenheng, både fra mage-tarmsystemet og fra andre organsystemer. Mange pasienter har plager som ved irritabel tarm med oppblåsthet, distensjon or uregelmessig avføring. Mange har også problemer med vanskelig absorberbare karbohydrater (”carbohydrate malabsorption syndrome”). Derfor var videre studier absolutt interessant for å forbedre vår forståelse av patofysiologiske forhold hos disse pasientene og se på:

a- Sammenhengen mellom bakteriell overvekst i tarmen og unormal symptomatisk respons
b- Hvordan stress og omega-3 fettsyrer i kosthold påvirker symptomer
c- Hva som kan være underliggende patogenetiske mekanismer, med vekt på tømming av mastceller i tolvfingertarmen hos pasienter med matoverfølsomhet.

Redusert immunforsvar kan også være en årsak til hvorfor pasientene får symptomer. Derfor ville vi fokusere på forhold mellom enterisk nervesystem og immunregulasjon hos pasienter med matoverfølsomhet. Mer spesifikt vil vi identifisere forandringer i intestinale dendritiske celler, og en del av prosjektet blir gjennomført i samarbeid med Antigen Presentation Research Group, St. Mark`s Hospital i London.

Oppnådde resultater: Hovedforsker i dette prosjektet (Dr.med. Gulen Arslan Lied) er nå gjesteforsker ved St. Mark`s Hospital for å lære metoden for identifisering av intestinale dendritiske celler. I tillegg studeres det enteriske nervesystem ved hjelp av histologisnitt. I 2006 er det publisert en studie i Digestion (Food hypersensitivity reactions visualised by ultrasonography and magnetic resonance imaging in a patient lacking systemic food-specific IgE). Videre studier planlegges etter at dr Lied har lært metoden ved St. Mark`s Sykehus i London.

**2 vitenskapelige artikler er publisert i 2006:**

Bjørkkjaer T, Brun JG, Valen M, Arslan G, Lind R, Brunborg LA, Berstad A, Frøyland L
"Short-term duodenal seal oil administration normalised n-6 to n-3 fatty acid
ratio in rectal mucosa and ameliorated bodily pain in patients with inflammatory bowel disease."

Lipids Health Dis. 2006;5:6
PMID: 16549021

Arslan G, Lillestøl K, Mulahasanovic A, Florvaag E, Berstad A
"Food hypersensitivity reactions visualised by ultrasonography and magnetic resonance imaging in a patient lacking systemic food-specific IgE."
Digestion. 2006;73(2-3):111-5
PMID: 16788291

**1 forskningspublikasjoner i 2006:**

Lind, R
"The lifestyle of patients with subjective food hypersensitivity"
Master of science, human nutrition. IFI

Forskerutdanning - dr.grad 911159:

# Kirurgiske tilganger til hofteleddet og resultat av hofteprotesekirurgi

Prosjektansvarlig: **Astvaldur Johann Arthursson** (araj@sir.no), Helse Stavanger HF
Prosjektet er tilknyttet Nasjonalt kompetansesenter for leddproteser.

## Surgical methods and outcomes in Hip Arthroplasty;

**Prosjektets hovedmål er å forsøke å finne ut om det er forskjell i langtidsresultatet av hofteproteser, avhengig av operasjonstilgang og hvilken rolle kirurgens erfaring har på langtidsresultatet.**

Prosjektet baserer seg på data fra en fortløpende registrert database med totalproteseopererte ved SiR, pasienter inkludert i en prospektiv randomisert studie og data fra Nasjonalt register for Leddproteser (NRL) som inneholder data fra hele landet for nesten alle hofteproteseoperasjoner siste 20 år. Totalproteser i hofteledd er den hyppigste elektive ortopediske operasjonen. Det kreves nøyaktig gjennomført operasjonsteknikk og metode. Nasjonalt register for Leddproteser (NRL) ble opprettet i 1987 og med bakgrunn i innrapporterte data fra hele landet, kan man nå evaluere denne virksomheten i en nasjonal populasjon. Vårt prosjekt er delt opp i fem undertitler:

1. Validering av rapporterte sykehusdata til Nasjonalt register for Leddproteser (NRL). Data fra NRL sammenholdes med den lokale databasen ved Stavanger Universitetssjukehus(SUS). Dette arbeidet er meget viktig for senere publikasjoner fra NRL der det stilles spørsmål ved datakvaliteten i registeret, og for om mulig å forbedre rapporteringen.
2. Resultat av Charnley hofteprotese avhengig av kirurgisk tilgang til hofteleddet. Data fra NRL benyttes, studie av operativ tilgang til hofteleddet.
3. Komplikasjoner og resultat etter bruk av trokanterosteotomi ved tilgang til hofteleddet. Komplikasjoner og resultat relatert til bruk av trokanterosteotomi ved primær hofteproteser.
4. Pre- og postoperativ muskelstyrke relatert til kirurgisk tilgang ved primær totalprotese i hoften. Randomisert klinisk kontrollert studie, der muskelstyrke måles etter to ulike tilganger til hofteleddet ved primærprotese.
5. Overlevelse av Charnley hofteprotese avhengig av kirurgens erfaring. I denne studien vil vi analysere resultatet av hofteproteseoperasjoner over en 25 års periode og der bl.a. kirurgens erfaring sammenholdes med resultatet.

Forskningsprosjekt 911306:

# Chronic respiratory disease: Genes and inflammatory markers in chronic obstructive pulmonary disease (COPD)

Prosjektansvarlig: **Per Bakke** (per.bakke@helse-bergen.no), Helse Bergen HF
Prosjektet er tilknyttet Nasjonal KOLS-strategi i Nasjonal helseplan.

## Leting etter KOLS gener

**Enkelte gener er av betydning for utvikling av KOLS, men for å kunne finne flere KOLS gener trengs det en bedre karakterisering av KOLS pasientene.**

Den viktigste risikofaktoren for kronisk obstruktiv lungesykdom (KOLS) er røyking. Men bare mellom 15 og 50 % av røykerne vil utvikle KOLS. Det indikerer at også andre faktorer er av betydning. Man vet at det er en familiær opphopning av KOLS. Det er nærliggende å tro at enkelte røykere er arvelig disponert for å utvikle KOLS.

I vår studie har vi testet flere mulige gener som kan ha betydning for KOLS. Vi har funnet at et gen som kalles microsomal epoxide hydroxylase kan ha betydning. Dette genet Microsomal epoxide hydroxylase synes å beskytte mot KOLS. Et annet gen som kalles SERPINE2 har vi også funnet å være forbundet med KOLS. SERPINE2 koder for eggehvitestoffer som har betydning både i fosterlivet under dannelsen av lungeblærer, og i voksen alder hvor eggehvitestoffene har påvirker den betennelsesprosessen man ser hos KOLS pasienter. Man spekulerer på om personer med forstyrrelser i dette genet er disponert for KOLS fordi de har en redusert utvikling av lungene i fosterlivet. De stiller derfor i utgangspunktet litt svakere fordi de har redusert lungekapasitet. Hvis de så begynner å røyke vil genforstyrrelsen bidra til at effekten av tobakken blir ekstra ille, og de utvikler lettere KOLS.

Vi har også testet andre gener hvor vi ikke har funnet noen sammenheng til KOLS sykdommen. Dette er gener som andre har funnet å kunne gi KOLS. Når vi likevel ikke finner en sammenheng, kan det skyldes at den tidligere påviste betydningen av genet likevel ikke er tilstede. Styrken med vår studie er at den inneholder et stort antall pasienter. Dermed har et negativt funn, dvs at det ikke er en sammenheng, stor betydning.

En annen forklaring på at noen studier finner en sammenheng til spesielle gener, mens andre ikke gjør det, kan være at karakteriseringen av pasientene med KOLS er for dårlig. Vi har derfor arbeidet med å bedre denne, både ved hjelp av hvor mye de reagerer på medisiner (reversibilitet) og også ved hjelp av røntgenundersøkelser. Når det gjelder røntgenundersøkelser bruker vi HRCT (trommelfotografering av lungene). VI kan da se i hvor grad lungene har emfysem, og hvor i lungene emfysemet er lokalisert Det neste blir så å sammenligne denne karakteriseringen med de genetiske dataene vi har. Vi ønsker da å se om vi kan finne en sammenheng mellom genene og KOLS når pasientene er karakterisert ved hjelp av HRCT

**6 vitenskapelige artikler er publisert i 2006:**

Brøgger J, Steen VM, Eiken HG, Gulsvik A, Bakke P
"Genetic association between COPD and polymorphisms in TNF, ADRB2 and EPHX1."
Eur Respir J. 2006;27(4):682-8
PMID: 16585076

Lehmann S, Bakke PS, Eide GE, Humerfelt S, Gulsvik A
"Bronchodilator reversibility testing in an adult general population; the importance of smoking and anthropometrical variables on the response to a beta2-agonist."
Pulm Pharmacol Ther. 2006;19(4):272-80
PMID: 16169762

Johannessen A, Lehmann S, Omenaas ER, Eide GE, Bakke PS, Gulsvik A
"Post-bronchodilator spirometry reference values in adults and implications for disease management."
Am J Respir Crit Care Med. 2006;173(12):1316-25

PMID: 16556696

Janson C, Gislason T, Suppli Ulrik C, Nieminen MM, Hallin R, Lindberg E, Gudmundsson G, Aine T, Bakke P
"Characteristics of hospitalised patients with COPD in the Nordic countries."
Respir Med. 2006;100 Suppl A:S10-6
PMID: 16934967

Gudmundsson G, Gislason T, Lindberg E, Hallin R, Ulrik CS, Brøndum E, Nieminen MM, Aine T, Bakke P, Janson C
"Mortality in COPD patients discharged from hospital: the role of treatment
and co-morbidity."
Respir Res. 2006;7:109
PMID: 16914029

Lehmann S, Bakke PS, Eide GE, Gulsvik A
"Bronchodilator response to adrenergic beta(2)-agonists: Relationship to symptoms
in an adult community."
Respir Med. 2006
PMID: 17188486

Strategiske midler - forprosjekt 911312:

# Kirurgisk forskning - forprosjekt

Prosjektansvarlig: **Christian Beisland** (cbei@helse-bergen), Helse Bergen HF

Mål for arbeidet er å stimulere til og øke forskningsaktiviteten innen kirurgi i Helse Vest, både kvantitativt og kvalitativt. Det er nedsatt en prosjektgruppe med professor Helge E. Myrvold, NTNU (helge.myrvold@ntnu.no) som leder. Gruppen er sammensatt av representanter utnevnt av helseforetakene og Universitetet i Bergen. Sekretær for arbeidet er Christian Beisland, som også er Helse Bergens representant i gruppen. Pr. 17. januar 2007 har gruppen hatt to møter. Innsamling av bakgrunnsmateriale pågår.

**Premisser for arbeidet:**

1. Omfatter hovedområdene kirurgi, nevrokirurgi, ortopedi, plastikkirurgi, thoraxkirurgi og øre-nese-hals sykdommer, men også øyesykdommer og gynekologi.
2. Samarbeid mellom foretakene i regionen, og mellom klinikk og forskning.
3. Fokus på kultur, struktur og organisasjon

**Prosjektgruppen skal:**

1. Kartlegge status for regionens forskningsaktivitet og samarbeidsrelasjoner innen kirurgi, og identifisere sterke og svake sider ved status presens.
2. Med utgangspunkt i status og premisser skal det utarbeides et forskningsprogram med tiltak på kort og lang sikt, der både det lokale og regionale perspektivet ivaretas.
3. På kort sikt er det viktig å mobilisere miljøene til gode søknader som kan konkurrere om Helse Vests utlyste forskningsmidler de nærmeste årene
4. På lengre sikt skal det legges inn retning på satsingen, der regionens kliniske miljøer og forskningsmiljøer kan gå sammen om større satsinger som kan bli konkurransedyktige på nasjonalt og internasjonalt nivå.
5. Konkretisere virkemidler som kan nyttes for å få størst mulig effekt av satsingen.
6. Gi råd om hvordan forskning, undervisning og klinikk kan integreres på en god måte.

Prosjektgruppen skal holde seg orientert om aktuelle prosjekter og planer i regionen, og skal ved behov samarbeide med disse.

Arbeidet skal avsluttes i løpet av 2007.

Forskerutdanning - postdoc 911238:

# Kronisk kuldeagglutininsykdom - videre studier

Prosjektansvarlig: **Sigbjørn Berentsen** (s.beren@online.no), Helse Fonna HF

**Mål for prosjektet er videre kartlegging av sykdomsprosessen ved kronisk kuldeagglutininsykdom og forbedring av behandlingsresultater vist i tidligere studier.**

Kronisk kuldeagglutininsykdom er en undergruppe av autoimmun hemolytisk anemi, dvs. en tilstand der røde blodceller ødelegges pga. unormale antistoffer (autoantistoffer). Prosjektet er en videreføring av tidligere arbeid, der vi bl.a. har karakterisert grunnleggende trekk ved sykdomsprosessen og vist i en prospektiv studie at behandling med rituximab (et antistoff mot B-lymfocytter) har effekt hos over halvparten av pasientene.

Vi gjennomfører nå en prospektiv studie av kombinasjonsbehandling med fludarabin og rituximab for kronisk kuldeagglutininsykdom. Undersøkelsen gjennomføres som multisenterstudie i Norge og St. Petersburg-regionen i Russland. Protokollen er tilgjengelig på
http://www.clinicaltrials.gov/ct/show/NCT00373594?order=1

På rapporteringstidspunkt kan de første ni pasientene evalueres. Tre har oppnådd komplett respons på behandlingen, fire har oppnådd partiell respons, og to har ikke hatt behandlingseffekt. Resultatene er lovende, men det kan ikke trekkes sikre konklusjoner før flere pasienter er behandlet.

I rapporteringsåret publiserte vi også resultatene av en norsk, retrospektiv, populasjonsbasert, klinisk multisenterstudie av 86 pasienter med kronisk kuldeagglutininsykdom. Forekomsten (prevalensen) i Norge var 16 per million, og insidensen (hyppigheten av nye tilfeller) var 1 per million innbyggere per år. Over 90% av pasientene hadde sirkulasjonsforstyrrelser ved eksposisjon for kulde, mer enn halvparten hadde trengt blodtransfusjoner i kortere eller lengre tidsrom, og sykdommen ble forverret under forløpet av febersykdommer hos 74%. Lymfom (lymfekreft) i beinmargen kunne påvises hos 70%, oftest av typen lymfoplasmacytisk lymfom (50%), men andre lymfomtyper forekom også. 50% av pasientene oppfylte de diagnostiske kriteriene for både kronisk kuldeagglutininsykdom og Waldenströms makroglobulinemi. Transformasjon til aggressivt lymfom forekom sjelden (3,5% i løpet av 10 år). Ved mer sensitive teknikker kunne klonal ekspansjon (formering av en enkelt celleklon) av B-lymfocytter i beinmargen påvises hos 90 % av pasientene. De fleste pasienter som hadde fått behandling med kortikosteroider, alkylerende cellegift, interferon eller kladribin, hadde dårlig eller ingen behandlingsrespons. 61 % av de som hadde fått rituximab hadde effekt av behandlingen, og bivirkninger forekom sjelden.

Som et sideprosjekt er det startet en studie av immunhistokjemiske funn i biopsimateriale fra flest mulig pasienter med kronisk kuldeagglutininsykdom. Sideprosjektet gjennomføres av Ulla Randen og Klaus Beiske ved Avdeling for patologi, Rikshospitalet-Radiumhospitalet, Oslo

**1 vitenskapelige artikler er publisert i 2006:**

Berentsen S, Ulvestad E, Langholm R, Beiske K, Hjorth-Hansen H, Ghanima W, Sørbø JH, Tjønnfjord GE
"Primary chronic cold agglutinin disease: a population based clinical study of 86 patients."
Haematologica. 2006;91(4):460-6
PMID: 16585012

**2 forskningspublikasjoner i 2006:**

Berentsen S, Tjonnfjord GE
"Rituximab and fludarabine combination therapy for chronic cold agglutinin disease [11th congress of the Eur Hematol Assoc, Amsterdam, Abstract 0027]"
Haematologica 2006; 91 (Suppl 1): 11.

Berentsen S
"Primær kronisk kuldeagglutininsykdom: en populasjonsbasert klinisk studie. Kongressforedrag."
Norsk selskap for hematologi, vintermøtet, Lillehammer 9.3.2006.

Forskningsprosjekt 911301:

# Rasjonale for væsketerapi og inotropisk støtte hos nyfødte premature barn med hypotensjon

Prosjektansvarlig: **Ansgar Berg** (ansgar.berg@pedi.uib.no), Helse Bergen HF

## Hypotensjon hos fortidlig fødte barn

**Lav blodtrykk enten som følge av hypovolemi (lavt blodvolum), nedsatt hjertefunksjon (hjertesvikt) og/eller nedsatt blodkarfunksjon (evne til å regulere blodtrykk) er en viktig årsak til økt sykelighet hos fortidlig fødte barn. Prosjektet har til hensikt å evaluere de ulike årsakene til lavt blodtrykk hos fortidlig fødte barn og syke nyfødte.**

Lav blodtrykk enten som følge av hypovolemi, nedsatt hjertefunksjon og/eller perifer vaskulær dysfunksjon er en viktig årsak til økt sykelighet hos fortidlig fødte barn eller syke nyfødte barn. Umodne organsystemer gjør den kliniske vurderingen av årsaken til det lave blodtrykket vanskelig og det foreligger ingen objektive kliniske metoder til å vurdere det sirkulerende volum. Hypovolemi hos fortidlig fødte barn kan skyldes økt kapillær permeabilitet for proteiner og væske og derved en forstyrret væskefordeling mellom de ulike væskerom i kroppen. Nedsatt hjertefunksjon kan skyldes nedsatt koronar perfusjon og/eller vaskulær dysfunksjon. Prosjektet har til hensikt å evaluere de ulike årsakene til lavt blodtrykk hos fortidlig fødte barn og syke nyfødte. For å belyse disse 3 viktige problemstillingene pågår følgende delprosjekter:

**Delprosjekt 1**: *Regulering av blodforsyningen til hjertet hos nyfødte tilveksthemmede barn.* Studien har som målsetting å etablere non-invasive metoder til å måle koronar perfusjon hos premature nyfødte barn og beskrive et normalmateriale for koronar blodflow i denne populasjonen. Koronar perfusjon måles ved hjelp av transthoracal ekko-Doppler teknikk og metoden er nå etablert og pålitelige/reproduserbare målinger kan nå gjennomføres på premature barn som veier helt ned til 600 gram. Prosjektet er nærmest sluttført mhp pasientinklusjon, men data er forløpig ikke bearbeidet.

**Delprosjekt 2**: *Måling av kolloid osmotisk trykk og proteindistribusjon i plasma og vevsvæske hos barn.* Kolloid osmotisk trykk i plasma (COPp) og interstitiet (COPi) er viktige faktorer i transkapillær væsketransport. Plasma COP genereres av plasma proteininnholdet i blod og spesielt viktig er albumin. Lavt COPp favoriserer væsketransport fra blodbanen til vevsvæsken og kan føre til ødem (akkumulering av væske) og nedsatt organfunksjon. Kunnskap om COP i plasma og vevsvæske er derfor sentral ved hypotensjon og vil kunne bidra til bedre væskebehandling ved hypovolemi. Normaldata for barn mangler helt og studiens målsetting er å etablere metoder for å samle vevsvæske hos barn og derved beskrive et normalmateriale ved ulike aldersgrupper. Vevsvæske samles ved hjelp av vekemetoden og kolloid osmotisk trykk måles ved hjelp av et kolloid osmometer. Prosjektet har nå etablert metoden hos barn og inklusjon av pasienter pågår.

**Delprosjekt 3**: *Non-invasiv måling av mikro- og makrovaskulær perifer endotelfunksjon hos nyfødte barn.* Hypotensjon hos syke barn kan skyldes endotel dysfunksjon og manglende evne til å regulere perifer motstand. I litteraturen er ulike metoder brukt for å studere endotelfunksjonen hos barn og hos nyfødte er kun endotelfunksjon i mikrokar (hud) studert. Hos syke nyfødte (sepsis – hypotensjon) har tidligere studier vist en mikrovaskulær dysfunksjon, men betydningen av dette funnet er vanskelig å tolke da perifer motstand reguleres pre-kapillært (arteriolenivå). Prosjektet ønsker å sammenlikne 2 forskjellige metoder for bestemmelse av endotelfunksjonen i sirkulasjonen hos nyfødte. Metodene som brukes er Laser-Doppler flowmetri med iontoforeseteknikk (mikrokar) og ultralydmålt post-okklusiv-mediert vasodilatasjon (FDM) i store arterier. Metodene er nå etablerte hos nyfødte og inklusjon av pasienter pågår.

**1 vitenskapelige artikler er publisert i 2006:**

Pesonen E, Johnsson J, Berg A
"Intimal thickness of the coronary arteries in low-birthweight infants."
Acta Paediatr. 2006;95(10):1234-8
PMID: 16982496

**1 forskningspublikasjoner i 2006:**

Aburawi E, Berg A, Liuba P, Pesonen E
"Effects of cardiac surgery and cardiopulmonary bypass on coronary flow in children. A transthoracic Doppler echocardiography study"
VII Nordic Congress of Cardiology Lindkjøping April 26-28. Abstract 26

**1 forskningsbiobanker er tilknyttet prosjektet:**

ID: 910 (FHI Biobankregisteret)
"Måling av colloid osmotisk trykk og proteindistribusjon i plasma og interstitiell væske hos barn"
Ansvarlig institusjon: Helse Bergen HF
Ansvarshavende: Berg A
Etablert i 2006

Forskningsprosjekt 911112:

# Tverrfaglig forskning på kost, fordøyelse og helse, med fokus på betydning av stress, marin kost og tarmøkologi

Prosjektansvarlig: **Arnold Berstad** (bers@helse-bergen.no), Universitetet i Bergen
Prosjektet er tilknyttet Nasjonalt kompetansesenter i gastroenterologisk ultrasonografi.
Prosjektet er tilknyttet Opptrappingsplanen for psykisk helse i Nasjonal helseplan.

## Matoverfølsomhet

**Matoverfølsomhet er et økende problem og mange pasienter er betydelig plaget med dårlig livskvalitet. Årsakene er mange og utredningen komplisert. Hypersensitiviteten kan ligge på flere nivå, både sentralt (kognitivt) og perifert (immunologisk). Dette krever en tverrfaglig tilnærming, som den vi har etablert.**

*Linn Anne Brunborg* disputerte 2006 på effekt av selolje ved inflammatorisk tarmsykdom og leddsmerter.
*Ina Hjelland* har levert sin avhandling og skal disputere våren 07 på effekter av vagal stimulering bl a med biofeedback-teknikk ved funksjonell dyspepsi.
*Johan Axel Lunding* har publisert artiklene og skriver nå sammen sin avhandling angående funksjonell dyspepsi undersøkt med barostat og ultralyd. Han har også forsøkt vagal manipulering men med andre metoder enn de Ina Hjelland har brukt.
*Mette Helvik Morken* forsker på karbohydratintoleranse. De fleste pasientene har funksjonelle lidelser. Metodene er etablerte og hun har undersøkt et stort pasientmateriale. To artikler er submittert. PhD skulle være innen rekkevidde i løpet av 1-2 år.
*Kristine Lillestøl* fortsetter dr Arslan Lieds studier og ser på mastcelledegranulering i duodenalslimhinne etter provokasjon og psykologiske faktorer, skriver artikkel sammen med professor Tone Tangen. Publisert en kasuistikk.
*Kine Gregersen* forsker på effekter av selolje hos pasienter med matoverfølsomhet. Hypotesen er at selolje ikke bare virker via prostaglandiner, men også via effekter på autonom nerveaktivitet og tarmens økologi. Har etablert nye LC/MS-metoder for bestemmelse av PGE2, LTB4 og serotonin i blod og tarmskyllevæske. Har abstract men ingen artikkel enda.
*Aung Htun Lin* forsker på matallergi sammen med gjesteforsker Vaali.
*Jørgen Valør* skal undersøke slimhinnepermeabilitet vha Ussingkammer i samarbeid med Hatlebakk (og gruppe i Nantes, Frankrike) og Kirsi Vaali, postdoc forsker fra Finland i ett år fra 1. sept. 2006. Hun er invitert fordi hun nylig har publisert en original musemodell for matallergi. Har etablert modellen hos oss og studerer permeabilitet i tarmslimhinne og effekt av mastcelle-modningshemmer. Skal også studere anisakisallergi (allergi mot fiskeparasitten kveis), som er et økende problem i fiskeindustrien. Hun er en meget erfaren allergiforsker og vil bl. a. hjelpe stipendiat *Lizhi Sun* med studien av isocyanat-astma hos mus og veilede i bruken av plethysmograf.
*Gülen Arslan Lied* disputerte på matoverfølsomhet 2004. Hun er nå i spesialistutdanning. Har fått reisestipend fra Mohn-fond, og skal delta i ernæringsforskning ved St. Mark's Hospital i London i 4 måneder fra 1. oktober 2006. Er biveileder for flere av ernæringsprosjektene.
*Ragna Lind*, spesialsykepleier. Koordinerer matoverfølsomhetsprosjektet og tok master i ernæring høsten 2006. Har 40 % lønn fra sykehuset.

**7 vitenskapelige artikler er publisert i 2006:**

Arslan G, Lillestøl K, Mulahasanovic A, Florvaag E, Berstad A
"Food hypersensitivity reactions visualised by ultrasonography and magnetic resonance imaging in a patient lacking systemic food-specific IgE."
Digestion. 2006;73(2-3):111-5
PMID: 16788291

Undeland KA, Berstad A
"[Autonomic measurements--not completely forgotten]"
Tidsskr Nor Laegeforen. 2006;126(12):1626; author reply 1626
PMID: 16770387

Nysaeter G, Berstad A
"Sucralfate protects blood clots from peptic digestion by gastric juice in vitro."
Digestion. 2006;73(2-3):198-203
PMID: 16837806

Lunding JA, Tefera S, Helge Gilja O, Hausken T, Bayati A, Rydholm H, Mattsson H, Berstad A
"Rapid initial gastric emptying and hypersensitivity to gastric filling in functional dyspepsia: effects of duodenal lipids."
Scand J Gastroenterol. 2006;41(9):1028-36
PMID: 16938715

Bjørkkjaer T, Brun JG, Valen M, Arslan G, Lind R, Brunborg LA, Berstad A, Frøyland L
"Short-term duodenal seal oil administration normalised n-6 to n-3 fatty acid ratio in rectal mucosa and ameliorated bodily pain in patients with inflammatory bowel disease."
Lipids Health Dis. 2006;5:6
PMID: 16549021

Madland TM, Björkkjaer T, Brunborg LA, Fröyland L, Berstad A, Brun JG
"Subjective improvement in patients with psoriatic arthritis after short-term oral treatment with seal oil. A pilot study with double blind comparison to soy oil."
J Rheumatol. 2006;33(2):307-10
PMID: 16465662

Lunding JA, Tefera S, Bayati A, Helge Gilja O, Mattsson H, Hausken T, Berstad A
"Pressure-induced gastric accommodation studied with a new distension paradigm. Abnormally low accommodation rate in patients with functional dyspepsia."
Scand J Gastroenterol. 2006;41(5):544-52
PMID: 16638696

## 4 forskningspublikasjoner i 2006:

Lind, R
"The lifestyle of patients with subjective food hypersensitivity."
Master of science, human nutrition. IFI

Berstad A
"Veiledning av doktorander midt i sykehushverdagen."
Olga Dysthe og Akylina Ramara (red.): Forskningsveiledning på master- og doktorgradsnivå. Abstrakt Forlag

Berstad, A
"Dyr og misvisende test!"
Bedre Helse + TV2

Bjørkkjær T, Berstad A.
"Selolje for leddsmerter ved inflammatorisk tarmsykdom."
http://www.astrazeneca.no/azmedica/gastro/0609selolje.html

## 1 doktorgrader er avlagt i 2006:

Brunborg LA
"Seal blubber and meat in human nutrition. With emphasis on seal oil and inflammatory bowel dieaseassociated joint pain"
April 2006
Hovedveileder: Livar Frøyland & Arnold Berstad

## 1 forskningsbiobanker er tilknyttet prosjektet:

ID: 377 (FHI Biobankregisteret)
"Tarmskyllevæske."
Ansvarlig institusjon: Helse Bergen HF
Ansvarshavende: Berstad, Arnold
Etablert i 2003

Forskningsprosjekt 911305:

# Vaksinasjon mot IBD: En spennende, ny behandling

Prosjektansvarlig: **Arnold Berstad** (bers@helse-bergen.no), Universitetet i Bergen
Prosjektet er tilknyttet Opptrappingsplanen for rusfeltet i Nasjonal helseplan.

---

**I denne studien ønsker vi å finne ut om Crohns sykdom og ulcerøs colitt kan behandles med vaksine. Bakgrunnen er noen overraskende rapporter fra egne pasienter. Det er en ny tanke. Men nyere forskning taler for at dette er en mulighet.**

Tarmslimhinnen er den delen av kroppen vår som har mest omfattende kontakt med bakterier og andre mikroorganismer. Likevel er det normalt ingen betennelse i tarmveggen. Ved ulcerøs colitt og Crohns sykdom, med et fellesnavn kalt kronisk inflammatorisk tarmsykdom (IBD), reagerer immunapparatet i slimhinnen feilaktig på kontakten med normale tarmbakterier. Dette fører til kronisk og i noen tilfeller livsfarlig betennelse.

Vaksine mot visse tarminfeksjoner er velkjent og mye brukt. I dyreforsøk har en også funnet at vaksinekomponenter kan virke beskyttende mot kunstig fremkalt IBD. Vi har brukt ufarlige levende salmonellabakterier fra tyfoid-vaksine for å se om det kan hjelpe mot IBD.

10 pasienter med ulcerøs colitt eller Crohns sykdom fikk vanlig vaksinasjonsdose av salmonellabakterier type Ty21a. De svelget en vaksinekapsel 1., 3. og 5. dag. Videre forløp ble registrert i 3 måneder. Det ble signifikant bedring av symptomene allerede etter en uke, og bedringen varte ved. Også når en undersøkte tarmen endoskopisk ble det påvist bedring. Det var en åpen pilotstudie der pasientene brukte sin vanlige behandling i tillegg.

Vi gjorde også en dyrestudie på rotter. Vi gjorde først et forsøk som viste at salmonella Ty21a var ufarlig for rotter, endatil når hver rotte fikk samme dose som voksne mennesker! Dernest framkalte vi IBD hos 16 rotter ved hjelp av dextransulfat i drikkevannet. 8 av disse fikk Ty21a. 16 rotter var kontroll. Symptomer, vekt, blodkultur, blod i avføring, granulocytt marker protein i avføring, makroskopisk og mikroskopisk undersøkelse av tykktarm ble registrert. Vi fant at rottene ble like syke av dextransulfat uavhengig av om de fikk Ty21a eller ikke. Alle IBD-rottene som fikk Ty21a utviklet antistoff mot salmonella. Vi konkluderte med at Ty21a ble tålt godt men hadde ingen signifikant bedrende effekt på dextransulfatcolitt hos rotter.

Begge disse studiene har sine svakheter. Begge har små materialer. Den kliniske pilotstudien er åpen og tillater annen samtidig medikasjon. Noe annet ville likevel vært uetisk på dette tidspunkt fordi vi måtte fokusere maksimalt på pasientsikkerhet. Der var fra før ingen litteratur som viste hvordan denne vaksinen virket inn på IBD verken hos rotter eller mennesker.

Disse forsøkene tyder på at vaksinen er ufarlig ved IBD. Det kan være nyttig kunnskap for IBD-pasienter som skal til endemiske områder for infeksjon med Salmonella typhi. Det er også en mulighet at vaksinen har en terapeutisk effekt ved IBD. Den vil i så fall være en enkel, lettvint og billig behandling, og et svært kjærkomment tillegg til dagens behandling. Det er mulig at en eventuell terapeutisk effekt vil forsterkes om vi kombinerer flere lignende vaksiner. Nå trenger vi en klinisk kontrollert studie for å etterprøve dette.

Forskningsprosjekt 911235:

# Vekststudien i Bergen

Prosjektansvarlig: **Robert Bjerknes** (bjer@helse-bergen.no), Helse Bergen HF
Prosjektet er tilknyttet Kompetansesenter for klinisk forskning.

---

**Barns vekst og vektutvikling reguleres av forhold som genetikk, perinatale faktorer, sosioøkonomi, ernæring, fysisk aktivitet og samfunnsmessige forhold. Barn i vestlige land har over tid blitt høyere, men den dominerende endringen de siste tiår er uttalt økning i overvekt. Formålet med studien er å studere vekst og vektutvikling hos norske barn.**

Sekulære trender i barnas høyde, samt slutthøyde, har vært beskrevet de siste hundre år og gjenspeiler bedre trivsel, forbedret ernæring og færre infeksjoner. De siste 20-30 årene har det også foregått nokså raske og store endringer i vekt hos barn og voksne. Denne utviklingen har vekket stor bekymring ettersom overvekt og fedme er et helseproblem allerede i barnealder. Oppdaterte populasjonsspesifikke vekstreferanser er viktige for klinisk vurdering av barn og bør oppdateres regelmessig, gjerne hvert 10-20 år. På individbasis gjelder dette problemstillinger som lav eller stor høyde, forstyrrete kroppsproporsjoner og over- eller undervekt. På populasjonsbasis er det f. eks. spørsmål om der foreligger uheldige endringer i vekt hos barnebefolkningen som bør utløse samfunnsmessige tiltak.

Det er nå over 30 år siden siste vekstundersøkelse ble utfør i Norge og derfor på høy tid med ny undersøkelse.

Hensikten med *Vekststudien* er å:

1. Skaffe informasjon over forekomsten av overvekt og fedme hos norske barn og unge.
2. Skaffe informasjon over lengde/høyde og kroppsproporsjoner.
4. Skaffe informasjon om tilveksthastighet.
5. Kartlegge faktorer som kan påvirke vekst- og vektutvikling hos norske barn.
6. Konstruere kliniske relevante percentil/SD kurver.

*Vekststudien i Bergen* består av:

A. Tverrsnittsundersøkelse for å kartlegge vekst- og vektparametere. Følgende målinger er utført:
    1. Lengde/høyde og vekt hos 0-18 år gamle barn
    2. Hodeomkrets hos 0-15 år gamle barn
    3. Sittehøyde og mageomfang hos 4-18 år gamle barn
    4. Armspenn, hudfolder, underarms- og legglengde hos 4-15 år gamle barn.

Denne delen inkluderer 1600 barn i alderen 0-1 år, 500 barn i alderen 1-2 år, og 400 barn i hvert alderstrinn inntil 18 år.

B. Longitudinal del for å kartlegge tilveksthastighet. Omtrent halvparten av alle barn i alderen 6-18 ble målt ett år senere, da kun med måling av høyde og vekt.

C. Kartlegging av faktorer som kan påvirke vekst- og vektutvikling. Dette ble gjort med spørreundersøkelse rettet til pårørende og det er også planlagt å koble våre data opp mot eksisterende databaser (bl. a. fødselsregisteret).

D. Utforming av klinisk relevante percentil/SD referanser:
    For barn i alderen 0-18 år:
    - Høyde mot alder
    - Vekt mot høyde, vekt mot alder
    - BMI mot alder med relevante cut-off linjer for henholdsvis overvekt og fedme

    For barn i alderen 0-15 år:
    - Hodeomkrets for alder

For barn i alderen 4-15 år:

- Sittehøyde mot alder
- Underarms- og legglengde mot alder
- Armspenn mot alder
- Triceps/subscapularis hudfolder mot alder

For barn i alderen 4-18 år:

- Mageomfang mot alder

**Studiens status og fremdrift**

Del A er nå ferdig gjennomført (desember 2006) med ca. 8400 barn målte barn. Del B er også gjennomført, med litt i overkant av 1000 barn involvert. Spørreundersøkelsen (del C) ble sendt ut i august 2006 til foreldre til alle barn som var under 15 år når målt (over 7000 spørreskjemaer). Arbeidet med percentil/SD kurver (del D) er nå påbegynt.

Første dataanalysene viser bl.a. at rundt 15 % av jentene og 14 % av guttene fyller internasjonale kriterier for overvekt. Mellom 2 % og 3 % har fedme. Gjennomsnittlig høyde har også endret seg fra 1970-tallet med ca. 2 cm hos gutter og 1,8 cm hos jenter. Første publikasjonen ble innsendt ila høsten 2006 og våre første percentil/SD kurver vil foreligge ila første halvdel av 2007.

**3 forskningspublikasjoner i 2006:**

Juliusson PB, Vinsjansen S, Nilsen B, Sælensminde H, Vågset R, Eide GE, Waaler PE, Bjerknes R
"Måling av vekst og vekt: En oversikt over anbefalte teknikker"
Pediatrisk Endokrinologi 2005;19:23-9.

Juliusson P, Eide GE, Roelants M, Hauspie R, Waaler PE, Bjerknes R
"Secular changes in height and weight among Norwegian children: the Bergen Growth Study"
34th Congress of the European Society of Paediatric Endocrinology (ESPE), Lyon, September 2005. Hormone Research 2005;64(suppl 1):191

Júlíusson P, Eide GE, Roelants M, Hauspie R, Waaler PE, Bjerknes R
"Sækulære trender i høyde og vekst hos norske barn: Vekststudien i Bergen"
Norsk Barnelegeforrering, haustmøte, Ullevål, 13-15. oktober 2005

Forskningsprosjekt 911126:

# Symptomer og symptomendringer hos pasienter i et distriktspsykiatrisk senter

Prosjektansvarlig: **Jofrid Bjørkvik** (jofrid.bjorkvik@helse-fonna.no), Helse Fonna HF
Prosjektet er tilknyttet Opptrappingsplanen for psykisk helse i Nasjonal helseplan.

## Selvoppfatning hos kvinner og menn

**Hva som bidrar til positiv selvoppfatning kan være ulikt hos kvinner og menn, i følge en undersøkelse blant pasienter i psykisk helsevern.**

Det å ha mange symptomer og høy grad av psykisk belastning var viktigere enn hvilken psykiatrisk diagnose man hadde. Sammenhengen mellom lav selvaktelse og depresjon var klar blant kvinnene, men ikke blant mennene. Blant mennene hadde de med mest mellommenneskelige problemer de mest negative oppfatninger av seg selv og sin verdi, sier prosjektleder Jofrid Bjørkvik.

### Viktig selvoppfatning

Kunnskap om hvordan mennesker oppfatter seg selv og sitt forhold til andre, er av stor betydning for forståelsen av psykiske lidelser. Det blir hevdet at negative selvbilder er et kjennetegn ved de fleste psykiske lidelser. Fordi de bare delvis er kjent for den enkelte, viser de seg å være motstandsdyktige mot endring. Forskningsprosjektet fokuserer på selvoppfatning hos pasienter i en allmennpsykiatrisk poliklinikk, for eksempel hvordan selvaktelse henger sammen med ulike psykiske problemer og lidelser.

### Kjønnsforskjeller

Generelt var det ikke forskjell mellom kjønnene for hvordan de vurderte sin egen verdi. Men det kom fram ulike mønstre hos kvinner og menn for sammenhenger med andre typer problemer og lidelser.

- Vansker med å forholde seg til andre mennesker var kjennetegn hos både kvinner og menn med lav selvaktelse. Men kvinner og menn rapporterte ulike typer av interpersonlige problemer som mest problematiske for selvoppfatningen, sier Bjørkvik.

For eksempel viste det seg at problemer knyttet til det å holde andre mennesker for mye på avstand, hang sammen med lav selvaktelse hos menn. For kvinnene var det motsatt, i det denne type problemer viste sammenheng med positiv selvaktelse. Generelt har man i psykologien en forståelse av at tilhørighet til andre er et grunnleggende behov hos alle mennesker, og at det å holde andre for mye på avstand vil være problematisk for selvfølelsen.

### Skadelige erfaringer

Menneskers oppfatning av seg selv og forestillinger om andre antas å ha grunnlag i oppveksthistorie og tidligere erfaringer. De påvirker imidlertid nåtidens tenkning, følelsesliv og atferd på måter som kan bidra til å opprettholde psykiske lidelser. Sentrale spørsmål her er hvilke forventninger man har til seg selv og andre i ulike mellommenneskelige situasjoner.

- Forskningsprosjektet kan ikke forklare kjønnsforskjellene, og man kan ikke trekke slutninger om at det å holde andre på avstand er helsebringende og sunt for selvfølelsen. Man kan imidlertid spørre om de kvinnelige pasientene i utvalget har erfaringer i sin samhandling med andre som har vært slik at det å holde tydelig avstand blir positivt for selvaktelsen. Når disse kvinnene sier at de i for stor grad holder andre på avstand, kan dette handle om dårlig samvittighet og kulturelle forventninger om å være der for andre, som særlig rettes mot kvinner.

**1 forskningspublikasjoner i 2006:**

Bjørkvik, J., Nielsen, G.H.
"Psykologisk arbeid med selvaktelse i lys av interpersonlig teori"
Tidsskrift for norsk Psykologforening september 2006 (ss. 932-939)

Forskningsprosjekt 911125:

# Gene and protein expression profiling in Sjögren`s syndrome

Prosjektansvarlig: **Anne Isine Bolstad** (anne.bolstad@odont.uib.no), Universitetet i Bergen

## Gen og protein ekspresjonsmønster i Sjögrens syndrom

**Sjögrens syndrom er en sykdom karakterisert ved tørre øyne og tørr munn på grunn nedsatt tåre- og spyttsekresjon. Gjennom dette prosjektet ønsket vi å få vite mer om sykdomsmekanismene bak Sjögrens syndrom ved å sammenligne hvilke gener som er uttrykt i friske og betente spyttkjertler. Prosjektet innebærer også studier på musemodeller.**

Sjögrens syndrom er en autoimmun sykdom blant annet karakterisert ved kronisk betennelse i tåre- og spyttkjertler. Sykdomsspektrum kan strekke seg fra en organspesifikk lidelse til en systemisk prosess og har en forekomst på 0.6 %. Diagnosen er uspesifikk. Et sett med diagnostiske kriterier må oppfylles for å få diagnosen, og det finnes ingen spesifikk diagnostisk test for sykdommen. Sykdommen er kompleks og man har holdepunkter for at multiple genetiske faktorer i tillegg til miljøfaktorer spiller inn på utvikling og opprettholdelse av tilstanden. Verken årsak eller sykdomsmekanismer er fullstendig utredet.

Målet med prosjektet var å undersøke genuttrykket i betente spyttkjertler for å identifisere gener med spesiell betydning for Sjögrens syndrom. Dette håper vi vil gi mer kunnskap om sykdomsårsaker, og på lengre sikt være med å bidra til bedre terapi, sykdomsforebygging og mer spesifikk diagnostikk.

I første del av prosjektet (Arthritis Rheum, 2005, 52(5):1534-44) ble genuttrykkingsmønsteret i spyttkjertler fra Sjögrens syndrom pasienter og friske individer studert med mikromatriseteknologi. Det ble funnet en klar forskjell i genuttrykkingsmønster mellom pasienter og kontroller. I 19 av 20 tilfeller var det mulig å korrekt klassifisere prøver som enten pasient- eller kontrollprøve basert på uttrykkingsmønster. Flere gener som tidligere har blitt knyttet til sykdomsutvikling ved Sjögrens syndrom var uttrykt forskjellig i pasienter sammenlignet med kontroller.
I andre del av prosjektet har vi studert genuttrykking i musemodeller for Sjögrens syndrom. Vi fant tidligere et område på kromosom 4 som var assosiert med betennelse i spyttkjertlene i NOD mus. Andre forskere har funnet et tilsvarende område på kromosom 1. Vi har etablert musemodeller der disse to kromosomale områdene er introdusert til mus som normalt ikke vil utvikle spyttkjertelbetennelse, og deretter kartlagt betennelsesgrad samt genuttrykking i kjertlene. Resultatet av undersøkelsene viste at det var likheter i betennelsesmønster og genuttrykking i spyttkjertler i musemodellen sammenlignet med det vi finner hos pasienter. Gener beliggende innenfor de nevnte regionene på kromosom 1 og 4 har betydning for betennelsesgraden i musemodellen. Ut fra genuttrykket i kjertlene er det spesielt en interessant signalvei som vi nå går videre og tester betydningen av.

**1 vitenskapelige artikler er publisert i 2006:**

Centola M, Frank MB, Bolstad AI, Alex P, Szanto A, Zeher M, Hjelmervik TO, Jonsson R, Nakken B, Szegedi G, Szodoray P
"Genome-scale assessment of molecular pathology in systemic autoimmune diseases
using microarray technology: a potential breakthrough diagnostic and individualized therapy-design tool."
Scand J Immunol. 2006;64(3):236-42
PMID: 16918692

**3 forskningspublikasjoner i 2006:**

Hjelmervik TOR, Lindqvist A-K, Petersen K, Johannesson M, Jonassen I, Johansson Å, Jonsson R, Holmdahl R, Bolstad AI.
"The influence of the NOD Nss1/idd5 loci on sialadenitis and gene expression in salivary glands of congenic mice."
Submitted

Hjelmervik TOR, Jonsson R, Bolstad AI.
"Protein profiling of minor salivary glands from patients with Sjogren s syndrome."
National PhD seminar in Odontology, Geilo, Norway, 2006.

Bolstad AI
"Overview - What do we know now, and what candidate genes are investigators examining?"
IXth International Symposium on Sjogren s Syndrome. Washington DC, April 2006.

**1 forskningsbiobanker er tilknyttet prosjektet:**

ID: 235 (FHI Biobankregisteret)
"Inflammatorisk spyttkjertelsykdom"
Ansvarlig institusjon: Universitetet i Bergen
Ansvarshavende: Jonsson, Roland
Etablert i 2005

Forskerutdanning - dr.grad 911264:

# Cellular immunity in autoimmune Addison`s disease

Prosjektansvarlig: **Eirik Bratland** (eirik.bratland@student.uib.no), Universitetet i Bergen

**Karakterisering av den cellulære immunresponsen ved autoimmun Addison's sykdom og autoimmune polyendrokrine syndromer.**

I den industrialiserte verden skyldes primær binyrebarksvikt (Addisons sykdom) hovedsakelig en autoimmun destruksjon av binyrebarken. Sirkulerende autoantistoffer rettet mot nøkkelenzymer i steroidhormon biosyntesen benyttes i dag diagnostisk for å bekrefte autoimmunitet som årsak til binyrebarksvikt. Hyppigst forekommende er autoantistoffer mot enzymet 21-hydroksylase. Man har imidlertid ikke kunnet påvise at disse autoantistoffene er direkte involvert i selve destruksjonen av binyrebarken. Det er imidlertid kjent at ved beslektede autoimmune sykdommer som type 1 diabetes og skjoldbruskkjertelsvikt at autoreaktive T lymfocytter, rettet mot de samme enzymene som autoantistoffene, er hovedaktørene bak selve vevsdestruksjonen. Dette anses også å stemme for Addisons sykdom, men er så langt lite undersøkt. I tillegg til tilstedeværelse av aktiverte autoreaktive T lymfocytter, foreligger det sannsynligvis også en generell svikt i immunforsvarets evne til å undertrykke slik autoreaktivitet. Dette studiet har derfor som mål å undersøke egenskaper og funksjoner til autoreaktive T lymfocytter, samt såkalte regulatoriske T lymfocytter, fra pasienter med Addisons sykdom.

Mekanismene bak utviklingen av autoimmun Addisons sykdom er ikke kjent. Resultatene fra denne studien vil kunne bidra til økt forståelse til årsakene til binyrebarksvikt, og til forbedring av diagnostikk og behandling. Denne kunnskapen er også nødvendig hvis vi noen sinne skal kunne finne strategier for å forbygge primær binyrebarksvikt. Addisons sykdom kan også betraktes som en modellsykdom for organspesifikk autoimmunitet, samt for polyendokrine syndromer hvor flere av kroppens hormonproduserende organer blir angrepet. Økt kunnskap om mekanismene bak Addisons sykdom vil dermed også kunne få ringvirkninger for andre autoimmune sykdommer.

Vi har i 2006 utviklet protokoller for å fremstille autoantigenet 21-hydroksylase rekombinant, med tilstrekkelig grad av renhet og kvalitet til å bil brukt i immunologiske eksperimenter. Dette vil være et meget verdifullt verktøy for videre karakterisering av den autoimmune prosessen som foreligger ved autoimmun Addison's sykdom.

I mai 2006 publiserte vi en artikkel i tidskriftet Endocrinology, basert på studier av den cellulære immunresponsen hos mus mot 21-hydroksylase. Denne artikkelen beskriver i detalj hvilke deler av 21-hydroksylase som blir gjenkjent av T lymfocytter hos mus. Preliminære data med lymfocytter fra norske pasienter med Addison's sykdom tyder på at det er de samme delene (såkalte epitoper) av 21-hydroksylase som blir gjenkjent hos pasientene.

**1 vitenskapelige artikler er publisert i 2006:**

Husebye ES, Bratland E, Bredholt G, Fridkin M, Dayan M, Mozes E
"The substrate-binding domain of 21-hydroxylase, the main autoantigen in autoimmune Addison's disease, is an immunodominant T cell epitope."
Endocrinology. 2006;147(5):2411-6
PMID: 16497795

**1 forskningsbiobanker er tilknyttet prosjektet:**

ID: 76 (FHI Biobankregisteret)
"Register for organspesifikke autoimmune sykdommer (ROAS)"
Ansvarlig institusjon: Helse Bergen HF
Ansvarshavende: Husebye, Eystein
Etablert i 1997

Forskerutdanning - dr.grad 910001:

# Senvirkninger etter behandling for testikkelkreft med vekt på fertilitet og hørsel.

Prosjektansvarlig: **Marianne Brydøy** (mbry@helse-bergen.no), Helse Bergen HF

## Nevrologiske bivirkninger etter strålebehandlling for testikkelkreft

**Fra 1980-2001 ble 742 menn med testikkelkreft behandlet ved kreftavdelingen, Haukeland Universitetssykehus. Vi har undersøkt i hvilken grad de 346 som hadde undertypen seminom og fikk strålebehandling hadde forbigående nevrologiske bivirkninger, noe som tidligere i liten grad er rapportert i medisinsk litteratur hos denne gruppen pasienter.**

I perioden vi har undersøkt, ble de fleste pasienter med tidlig stadium av testikkelkreft av undertypen seminom, behandlet med strålebehandling. Strålefeltene dekker lymfeknuter i bekkenet og på bakre bukvegg, som er risikoområder for spredning for denne typen kreft. På grunn av nærhet til disse lymfeknutene, får også nervevev som blant annet har med funksjonen i bena å gjøre omtrent samme stråledose. Testikkelkreft er en stråleføIsom krefttype, og stråledosene er derfor lavere enn det vi vanligvis anser å kunne gi nevrologiske bivirkninger. Stråledosen er også blitt redusert i løpet av perioden vi har studert, fra 40 Gray til 25,2 Gray.

Vi fant at 3 % (11 av 346) hadde nevrologiske bivirkninger som sannsynligvis kunne relateres til strålebehandlingen. Fire av mennene hadde såpass alvorlige nevrologiske bivirkninger at det i noe grad gikk utover deres motoriske funksjon og koordinasjonsevne. Det var vanskelig å løpe, gå i trapper osv. Nevrologisk undersøkelse bekreftet at de hadde lette lammelser. Symptomene inntraff i løpet av 3-9 måneder og varte i minst ett år, men alle ble med tiden helt bra igjen. Stråledosen var hos disse minst 36 Gy. De øvrige syv mennene som rapportere nevrologiske bivirkninger, hadde symptomer av lettere karakter. I de fleste tilfellene følte de at bena var tunge, følelse av ”gangsperre” og/eller overfølsomhet i huden. Symptomene inntraff i løpet av et par måneder og gikk over i løpet av et par måneder hos alle unntatt en, som fortsatt av og til kan merke svært lette symptomer som ikke oppfattes som plagsomme.

Vi mener at disse nevrologiske bivirkningene skyldes et forbigående tap i myelin, det isolerende stoffet som omgir nervetrådene. Menn med seminom der det ikke er kliniske funn som tyder på spredning, kan i dag velge mellom ulike former for behandling: Strålebehandling med et noe mindre strålefelt enn det som ble gitt til menn i denne studien, en kur med en spesiell type cellegift eller tett observasjon. Det er usannsynlig at strålebehandling med de doser som i dag brukes i behandlingen av testikkelkreft vil gi bivirkninger som går utover den motoriske funksjonen, men forbigående nevrologiske bivirkninger av mild karakter kan ikke utelukkes.

**2 vitenskapelige artikler er publisert i 2006:**

Magelssen H, Brydøy M, Fosså SD
"The effects of cancer and cancer treatments on male reproductive function."
Nat Clin Pract Urol. 2006;3(6):312-22
PMID: 16763643

Brydøy M, Storstein A, Dahl O
"Transient neurological adverse effects following low dose radiation therapy for early stage testicular seminoma."
Radiother Oncol. 2006
PMID: 17189656

**1 forskningspublikasjoner i 2006:**

Brydøy M, Oldenburg J, Klepp O, Bremnes RM, Wist E, Dahl O, Fosså SD
"Self-reported paresthesias, Raynaud's phenomena, tinnitus, and hearing impairment in long-term Testicular Cancer (TC) Survivors"
42nd ASCO annual meeting, Atlanta, Georiga, 2-6 juni 2006.

Forskerutdanning - dr.grad 911261:

# Risk Markers in coronary heart disease

Prosjektansvarlig: **Trygve Brügger-Andersen** (hagerman@online.no), Helse Stavanger HF

## Risikomarkører ved hjerteinfarkt

**Mange pasienter med brystsmerter lar seg ikke fange opp ved hjelp av dagens diagnostiske markører. Flere av disse pasientene blir innlagt i sykehus men forblir udiagnostiserte. Vi ønsker derfor å utvikle et batteri av risikomarkører for å øke den diagnostiske treffsikkerheten.**

Dette forskningsprosjektet har til hensikt å identifisere sirkulerende risikomarkører i blod ved akutt koronar syndrom (hjerteinfarkt) som kan avdekke risiko for nye akutte hjerte relaterte hendelser.

Koronar hjertesykdom er fortsatt et stort problem i de vestlige land. Til tross for utredning og aggressiv behandling er det flere i denne pasientgruppen som likevel senere utvikler et hjerteinfarkt. Dette betyr at dagens etablerte diagnostiske hjelpemidler dessverre ikke er optimale. Den vanligste biologiske markøren som blir benyttet som utrykk for et hjerteinfarkt er Troponin-T (TnT). Men det har vist seg at troponinene ikke er aktivt involvert i prosessen ved hjerteinfarkt; de er markører av en forbigående eller persisterende blodpropp. Dette betyr at mange pasienter med brystsmerter kan ha normale nivåer av TnT, og de kan senere likevel utvikle et hjerteinfarkt. Imidlertid er det nylig blitt identifisert flere markører som er aktive deltagere tidlig i denne prosessen som for eksempel B-type natriuretic peptide (BNP). Noen av disse markørene har potensialet til å fange opp sykdomsaktiviteten før tilkomst av et hjerteinfarkt og mens TnT fortsatt er negativ. Det er et klart behov for å få utarbeidet et supplement til de diagnostiske hjelpemidlene vi har til rådighet for å kunne stille diagnosen på et tidligere tidspunkt.

Prosjektet er basert på et pasientmateriale fra to studier gjennomført ved Stavanger Universitetssykehus. I den første studien ble det inkludert 300 pasienter som var innlagt med et akutt hjerteinfarkt i perioden september 1995 til desember 1996 med en total oppfølgingstid på 4 år. Den andre studien hadde en noe større pasientpopulasjon. Det ble her inkludert nesten 900 pasienter innlagt med akutte brystsmerter og denne pasientgruppen hadde en oppfølgingstid på 2 år. Blodprøver ble rekvirert og analysert både ved innleggelse og senere i forløpet. Alle de kliniske hendelsene ble under oppfølgningstiden registret fortløpende.

De foreløpige forskningsresultatene har vist en sammenheng mellom forhøyd nivå av BNP og risiko for nye hjerte relaterte hendelser. Det er sannsynlig at dette kan bidra som et hjelpemiddel i utredningen av pasienter innlagt med brystsmerter.

**1 vitenskapelige artikler er publisert i 2006:**

Aarsetøy H, Brügger-Andersen T, Hetland Ø, Grundt H, Nilsen DW
"Long term influence of regular intake of high dose n-3 fatty acids on CD40-ligand,
pregnancy-associated plasma protein A and matrix metalloproteinase-9 following acute myocardial infarction."
Thromb Haemost. 2006;95(2):329-36
PMID: 16493496

**5 forskningspublikasjoner i 2006:**

Brügger-Andersen T, Pönitz V, Pritchard D, Grundt H, Nilsen DTW.
"B-Type Natriuretic peptide is a predictor of all cause mortality at long-term follow-up after hospitalization with acute chest pain."
ESC/World Conference of Cardiology, Barcelona Sept.5th 20

Aarsetøy H, Brügger-Andersen T, Grundt H, Nilsen DWT.
"No effect of omega-3 versus corn oil intervention on Pregnancy-Associated Plasma Protein A (PAPP-A)"
Arizona 2006.

Brügger-Andersen T, Pönitz V, Grundt H, Pritchard D, Nilsen DWT.
"B-Type Natriuretic peptide is a predictor of all cause mortality at long-term follow-up after hospitalization with acute chest pain."
Eur Heart J 2006, 27(Abstract Suppl), 570

Pønitz V, Brügger-Andersen T, Pritchard D, Grundt H, Nilsen DW.
"Activated Factor XII type A strongly predicts all cause mortality after hospitalization with TnT negative chest pain."
Eur Heart J 2006, 27(Abstract Suppl), 878

Pritchard D, Pönitz V, Brügger-Andersen T, Grundt H, Nilsen DW
"Activated Factor XII Type A Strongly Predicts All Cause Mortality after Hospitalisation with Chest Pain"
ACC Annual Meeting, 2006, Chicago, Abstract nr. D52.

**2 forskningsbiobanker er tilknyttet prosjektet:**

ID: 108 (FHI Biobankregisteret)
"RACS - Acute Coronary Syndromes"
Ansvarlig institusjon: Helse Stavanger HF
Ansvarshavende: Nilsen D
Etablert i 2002

ID: 112 (FHI Biobankregisteret)
"OFAMI prosjektet"
Ansvarlig institusjon: Helse Stavanger HF
Ansvarshavende: Nilsen, Dennis W.T.
Etablert i 1995

Forskerutdanning - dr.grad 911154:

# Plutselig død - genetisk risiko

Prosjektansvarlig: **Anniken Hamang Carlsson** (anniken.carlsson@stolav.no), Universitetet i Bergen

**Hjertepasienter med Lang QT syndrom (LQTS) og Hypertrofisk kardiomyopati (HCM) representerer nye og til dels ukjente utfordringer for helsevesenet. Pasientene har familiært overført sykdomsrisiko for hjertesykdom, noe som medfører at de må forholde seg til en trussel om plutselig død.**

Senter for medisinsk genetikk og molekylærmedisin, Barneavdelingen og Hjerteavdelingen, HUS, har siden 2001 hatt et tilbud om medisinsk genetisk utredning og veiledning av familier med arvelig hjertesykdom i Helse Vest. Ved Rikshospitalet startet et slikt tilbud i 2004 og ved St. Olavs Hospital i 2005. Målsetting med tilbudet er å tilby pasient og deres familier et bedre tilbud for kardiologisk og medisinsk genetisk utredning og oppfølging, samt å øke kunnskapen om disse hjertesykdommene blant pasienter, deres familier og helsepersonell.

Kunnskapen om bærerstatus vil også få innvirkning på viktige valg i livet til pasientene som valg av yrke eller omskolering, valg om å bli gravid samt en rekke andre begrensninger som utøvelse av konkurransesport. En genetisk veiledning for disse tilstandene må også ta høyde for å gi livsstilsråd, så det forebyggende aspektet er absolutt til stede.

Hovedhypotesen i prosjektet er at gentesting, og også tilbudet om gentest alene, kan ha store konsekvenser for livet til pasienten og pasientens familie, og ikke bare medisinske konsekvenser. Det er viktig å få kunnskap om hvordan pasientene og familiene har det i forhold til å ha risiko for arvelig hjertesykdom, og hvordan fagfeltet på best mulig måte skal ivareta behovet for veiledning og oppfølging ved gentesting.

Prosjektet startet inklusjon av pasienter i 2005 og planlegges å være avsluttet i 2009. Datainnsamlingen er kommet godt i gang ved de medisinsk genetiske avdelingene i Norge. Det er ønskelig med 250 respondenter. Betydningen av genetisk veiledning vil måles med en spørreskjemapakke med velkjente og validerte spørreskjema. Studien er prospektiv, og det vil samles inn data før genetisk veiledning, umiddelbart etter, etter 4 uker, 6 mnd og ett år. Prosjektet er godkjent REK og NSD.

Det er svært lite kunnskap om de psykososiale konsekvenser av å leve med LQTS eller HCM. Slik kunnskap vil være viktig for den enkelte pasient og dennes familie, samt for helsepersonell i kontakt med pasientgruppen. Studien vil også være viktig for å kartlegge hvem som er sårbare og hvem som er bedre rustet til å takle sykdom og risiko, med stor betydning for den samfunnsmessige prioritering av helseressurser ved fremtidig utredning av familier med arvelige hjertelidelser.

Relatert forskningspublikasjon:

Carlsson AH, Bjorvatn C, Engebretsen LF, Berglund G, Natvig GK. Psychosocial factors associated with quality of life among individuals attending genetic counseling for hereditary cancer.
J Genet Couns. 2004 Oct;13(5):425-45.

Strategiske midler - spesielle satsinger 911243 og Forskningsprosjekt 911302:

# Autolog transfusjon av beinmarg til infarkt-relatert koronararterie for å forbedre myokard funksjon etter akutt infarkt med vellykket revaskularisering.

Prosjektansvarlig: **Kenneth Dickstein** (dike@sir.no), Helse Stavanger HF

## BOOST-2 (Stamceller ved akutt infarkt).

### Autolog transfusjon av beinmarg til en infarktrelatert koronararterie for å forbedre myokard funksjon etter akutt infarkt med vellykket revaskularisering.

Beinmargceller er det nærmeste man kommer til stamceller i grad av modenhet hos en voksen person. Det er tidligere vist at transfusjon av beinmargceller direkte i koronararterien til et infarktområde har gunstige effekter på reparasjonsprosessen. BOOST-2 studien vil evaluere effekten av direkte transfusjon av beinmargceller i den infarktrelaterte koronararterien 4-6 dager etter et akutt hjerteinfarkt med vellykket gjenåpning av koronararterien i en blindet placebokontrollert design. Beinmargen vil bli høstet fra pasienten under anestesi dagen før transfusjonen skal finne sted. Produktet behandles med en metode utviklet av Cytonet GmbH før transfusjonen. Pasientene vil følges opp i 18 måneder med gjentatte kardial MR- opptak og regulære undersøkelser med tanke på gradering av en eventuell postinfarkt sviktutvikling. Studiens målsetning er å påvise eventuelle gunstige effekter av behandlingen målt ved redusert utvikling av hjertesvikt i behandlingsgruppen. Studien vil også forsøke å kartlegge i hvilken grad effekten måtte skyldes migrasjon av stamceller eller endokrin aktivitet.

BOOST-2 ble opprinnelig planlagt for oppstart tidlig 2006. Imidlertid førte den overraskende implementeringen av EU-direktivet om blod og vev i april 2006 til at SHDir umiddelbart stoppet praksisen med å gi dispensasjon fra forskriftene eller midlertidig tillatelse til cellepreparering før tilbakeføring til pasient. Man måtte dermed reorganisere denne delen av studien. Man har inngått samarbeid med Immunologisk Institutt ved Rikshospitalet om prosessering av beinmargcellene som inngår i studien. Valideringen av prosesseringen sluttføres i januar 2007, med planlagt oppstart av studien i februar 2007.

**1 forskningsbiobanker er tilknyttet prosjektet:**

ID: 1367 (FHI Biobankregisteret)
"Autolog transfusjon av beinmarg til en infarkt-relatert koronararterie for å forbedre myokard funksjon etter akutt infarkt med vellykket revaskularisering (BOOST-2)."
Ansvarlig institusjon: Annen institusjon
Ansvarshavende: Helmuth Drexler
Etablert i 2006

Forskerutdanning - dr.grad 911084:

# Sammenhenger mellom ernæring, energiforbruk og lungesykdom ved cystisk fibrose

Prosjektansvarlig: **Ludger Dorløchter** (cmai@online.no), Helse Bergen HF

## Energi ubalanse og lungeskade ved cystisk fibrose

**Cystisk fibrose (CF) er en alvorlig, arvelig medfødt sykdom som rammer kroppens ytresekretoriske (eksokrine) kjertler. Sekretene blir tørre og seige. Omtrent 1 av 3000 levende fødte i den vestlige verden har sykdommen, og rundt 250 pasienter er registrert med diagnosen CF i Norge i dag.**

Gjentatte infeksjoner i luftveiene på grunn av bakterievekst i det seige slimet og dårlig ernæringsstatus på grunn av skadet bukspyttkjertel er hovedtrekkene ved sykdommen. Lungesykdommen og fordøyelsessvikten fører til økt sykelighet og redusert livskvalitet. Med moderne behandling og tett oppfølging (blant annet fysioterapi, antibiotika, inhalasjoner, fordøyelsesenzymer, vitaminer, ernæringstilskudd), har den gjennomsnittlige levealderen økt fra 18 år i 1976 til i dag over 30 år. Progresjonen i sykdommen kan påvirkes ved adekvat behandling. Påvisning av tidlige sykdomsforandringer er av stor betydning, idet målrettete behandlingstiltak kan settes inn.

CF-pasienter står i fare for å bli underernært. Energiinntaket er ofte i ubalanse med energiforbruk og tapt energi. Denne ubalansen fører til at pasienten går ned i vekt, blir mer mottakelig for lungeinfeksjoner med redusert livskvalitet og overlevelsestid. I vår studie har vi sett på sammenhenger mellom energiforbruk og lungeskade hos pasienter med CF over fem års alder ved bruk av avansert billeddiagnostikk, måling av energiforbruk og lungefunksjonsundersøkelser.

Vi har oppdaget at energiforbruket var høyere hos CF-pasienter enn hos friske individer. Dessuten viste graden av energiforbruk en sammenheng med graden av lungeskade. Med andre ord forbruker alvorlig syke CF-pasienter mer energi enn mindre alvorlig syke eller friske mennesker. Mer enn to tredeler av våre pasienter taper dessuten kalorier med avføringen, fordi det produseres for lite fordøyelsesenzymer til å suge opp næringsstoffer i tarmen. Dette bidrar til underskuddet på energi, og tilskudd av fordøyelsesenzymer kan ikke fullt ut rette opp denne ubalansen. Flere studier har vist at CF-pasienter har for lite fettløslige vitaminer i blodet som følge av fordøyelsessvikten. Dette har vi ikke funnet hos våre pasienter. Vi antar at både inntak av saltvannsfisk og tran i norsk kosthold bidrar til å unngå vitaminmangel hos våre pasienter.

**1 doktorgrader er avlagt i 2006:**

Ludger D
"Energy imbalance and lung damage in cystic fibrosis"
November 2006
Hovedveileder: Gjermund Fluge

Prosessmidler 970007:

# Neurofeedback i behandling av ADHD

Prosjektansvarlig: **Nezla Duric** (nezla.duric@helse-fonna.no), Helse Fonna HF
Prosjektet er tilknyttet Opptrappingsplanen for psykisk helse i Nasjonal helseplan.

---

**Studien har hensikt til å kartlegge effekten av neurofeedback behandling på ADHD symptomer. Metoden synes forskningsmessig lovende i forhold til barn og unge med denne type vansker.**

ADHD er en av de største diagnosegruppene innen helsevern for barn og unges psykiske helse i Norge, og henvisning med spørsmål om dette bare øker. Diagnostisering og behandling for denne gruppen er derfor svært vesentlig i et samfunnsperspektiv, og i livsspennsperspektiv for dem det gjelder.

Tidlig diagnostisering, god tilrettelegging og god behandling får positiv innvirkning på selvbilde, utvikling, fungering har sannsynligvis positive samfunnsøkonomiske konsekvenser. Det sentrale spørsmålet ligger i den riktige behandlingen som kan endre barnets hele mentale og sosiale utvikling.

Denne studien er viktig og relevant for den har betydelige implikasjoner for pasienter, deres nærmiljø og behandlingsrepertoar, helsevesenet og til slutt for hele samfunnet. Det handler om bruk av ny teknologi og statistiske metoder. Prosjektet er lett gjennomførbart i lokalitetene vi hører til og i forhold til tidsramme og ressurser.

Metoden innebærer at barna lærer å styre aktivitet i egen kropp, ved hjelp av tilbakemeldinger på hvordan aktiviteten er. Vi er interessert i den aktiviteten som hjernebølger måler (EEG). En stor andel av dem med ADHD har økt innslag av theta-bølger og lavt innslag av beta-bølger. God konsentrasjon og god læring krever motsatt bilde, og det er det barna læres. I tillegg innebærer denne metoden at barnet selv kan påvirke sin egen situasjon, noe som er svært viktig i forhold til selvoppfatning og utvikling.

Vi ønsker å iverksette et vitenskapelig basert prosjekt, hvor barn behandles med denne metoden istedenfor medikamentell behandling eller eventuelt i tillegg til den betraktelig reduserte dosen og tidsperspektiv for medikamentell behandling

Studien omfatter barn og unge i alder fra 8 -16 år som henvises får tilbud om å være med i prosjektet og så tilfeldig (randomisert) plasseres i tradisjonell behandlingsgruppe eller biofeedbackgruppe. Alle barna testes i utgangspunktet med tanke på EEG, oppmerksomhetsfunksjoner, kognitiv fungering, vurdering av mental helse. Deretter gjennomføres behandling, 40 behandlinger 2 ganger i uken for biofeedbackgruppene, og et aktivitetstilbud uten behandling for den andre gruppen. Når behandlingen er gjennomført vurderes/testes barna på ny , og deretter ny testing om enda et halvt år.

Prosjektet vil gå over fem år 2007-11. I mai 2006 startet vi prosessen med pasient rekruttering som tok lang tid. Rekruttering av pasienter har gått veldig bra og har fått en god respons av pasientgruppe. Videre ble det gjennomført randomisering av rekrutterte pasienter. I 2005-06 ble det skapt internasjonalt nettverk og en har knyttet seg til etablerte veiledningskontakter og erfarne forskningsveiledere. I 2006 har Samfunnsvitenskapelige Datatjeneste (NSD) godtatt prosjektet. I januar 2007 har vi startet med datainnsamling og behandling av pasienter. Prosessen anses ferdig i slutten av 2007.

Vårt prosjekt er en kontrollert utprøving en nyskapende behandlingsmetode – neurofeedback for barn og unge med ADHD. Dersom dette blir resultatet vil implikasjonene kunne være store: Barn og unge med ADHD vil kunne tilbys denne behandlingen Utstyret er slik at det må være mulig å gi behandlingen der barnet er. Resultatene kan få betydning for videre forskning. Det vil være grunnlag for å gå inn med nye prosjekter i forhold til andre diagnosegrupper, som der også er lovende forskning i forhold til.

Forskerutdanning - postdoc 911270:

# Systemiske inflammasjonsmarkører ved KOLS

Prosjektansvarlig: **Tomas Mikal Lind Eagan** (tomas.eagan@med.uib.no), Helse Bergen HF
Prosjektet er tilknyttet Nasjonal KOLS-strategi i Nasjonal helseplan.

---

**I den senere tid har det kommet ny kunnskap om reguleringen av betennelsesprosesser og flere "nye" mediatorer har vist seg å spille en viktig rolle ved kroniske sykdommer som astma, rheumatoid artritt og aterosklerose. Vår hypotese er at disse mediatorene også spiller en viktig rolle i utviklingen av kronisk obstruktiv lungesykdom.**

Forekomsten av kronisk obstruktiv lungesykdom (KOLS) anslås til mellom 5 og 15 % i den vestlige verden. Forekomsten stiger med høyere alder, og er nå den fjerde hyppigste dødsårsaken i den vestlige verden.

Kjente risikofaktorer for utvikling av KOLS er sigarettrøyking, yrkeseksponering for støv og gass, astma og genetiske faktorer som alfa 1 antitrypsinmangel. Sykdommen karakteriseres av nedbrytning av lungevev, og en kronisk lavgradig betennelsesreaksjon i de nedre luftveier. Hvilke mekanismer som er årsak til den kroniske betennelsen og nedbrytning av lungevev er ukjent, og selv om dagens medisinske behandling i noen grad kan lindre symptomene ved KOLS, finnes fortsatt ikke medikamentell behandling som sikkert kan bremse nedbrytning av lungevev.

Tobakksrøyking nedsetter immunforsvaret ved en rekke forskjellige mekanismer, og en betydelig andel av KOLS pasienter har funn av bakterier og virus i lungene, selv i faser med lite symptomer. Hvorvidt dette er en del av årsakskjeden ved KOLS er ikke avklart enda, men nye undersøkelsesmetoder gjør det mulig å teste denne hypotesen på en helt annen måte enn tidligere. I dette prosjektet måles en rekke forskjellige proteiner som deltar i immunprosesser, både hos KOLS pasienter og friske kontroller. Prosjektet undersøker materiale fra to store studier på lungehelse i Hordaland. Den ene studien pågår fortsatt, og vil ha et unikt datamateriale ved studiens avslutning om 3 år.

Samlet gir de to studiene mulighet for både å sammenligne pasienter og friske, og å se på faktorer som påvirker sykdomsutvikling over tid. Siden prosjektoppstart i april er det samlet inn ca 600 serum, plasma og sputum prøver på pasienter og kontroller. Arbeidet med kvalitetskontroller og registrering av kliniske data er startet. Foreløpige analyser i samarbeid med forskningsgruppen ledet av Dr Aukrust på Med.Avd., Rikshospitalet har identifisert markører som synes assosiert med hurtig fall i lungefunksjon. De første resultatene fra disse analysene forventes publisert i 2007.

**1 vitenskapelige artikler er publisert i 2006:**

Eagan TM, Hetland J, Aarø LE
"Decline in respiratory symptoms in service workers five months after a public smoking ban."
Tob Control. 2006;15(3):242-6
PMID: 16728756

**2 forskningsbiobanker er tilknyttet prosjektet:**

ID: 156 (FHI Biobankregisteret)
"Forskningsbiobanken, Seksjon for lungemedisin og klinisk respirasjonsfysiologi, Institutt for indremedisin, Universitetet i Bergen."
Ansvarlig institusjon: Universitetet i Bergen
Ansvarshavende: Gulsvik A
Etablert i 1996

ID: 1371 (FHI Biobankregisteret)
"Identifisering av nye KOLS endepunkter"
Ansvarlig institusjon: Helse Bergen HF
Ansvarshavende: Bakke P, Etablert i 2006

Forskerutdanning - dr.grad 911160:

# Arteriell blodforsyning til lever og tarm i fosterlivet. Utvikling av ny diagnostisk ultralydmetode ved vekstforstyrrelser

Prosjektansvarlig: **Cathrine Ebbing** (cebb@helse-bergen.no), Helse Bergen HF
Prosjektet er tilknyttet Kvinnehelsestrategi i Nasjonal helseplan.

## Fosterleveren spiller en sentral rolle for barnets vekst i mors liv.

**Mye tyder på at sirkulasjonen av leveren er en viktig faktor i vekstreguleringen hos det ufødte barnet. Ved å undersøke endringer i sirkulasjonen til fosterleveren håper vi å kunne utvikle et nytt diagnostisk verktøy ved vekstforstyrrelser hos fosteret.**

Nylig har vi vist at mors ernæring og kostholdsvaner avspeiles i hvor mye morkakeblod som går til fosterleveren. Fosterleveren har tre kilder den får sin blodforsyning fra; veneblod fra tarm, fra morkaken gjennom navlevenen og arterieblod fra fosterets livpulsåre.

Vi venter at generelle vilkår i fosterutviklingen og spesielt endringer i morkakefunksjonen vil prege leverens blodforsyning og dermed vekst, men også muligvis fremtidig helse. Omdisponeringer og endringer i blodstrømmen er forventet ved både morkakesvikt med veksthemming samt ved unormal vekstakselerasjon med stort barn til følge.

Vår målsetning er at vi ved vekstforstyrrelser hos fosteret vil kunne bruke en ny metode i overvåkningen, og at forskningen vil gi oss mulighet til videre studier av fysiologien bak vekstforstyrrelser.

Med moderne ultralydteknologi vil forskningsprosjektet kartlegge detaljer i den arterielle blodforsyningen til leveren og øvre del av tarmen hos normale fostre. 161 normale svangerskap er undersøkt ca 4 ganger i løpet av svangerskapsuke 20-40. Standardiserte målemetoder for blodstrømshastighet er etablert som en del av forskningsprosjektet.

Metodene vil bli brukt til å studere endringer i blodstrømmen hos veksthemmede og vekstakselererte fostre for å gi et inntrykk av hvilke muligheter metoden har til å identifisere endringer i fosterets prioriteringer. Vi antar at vi ved å kartlegge normal sirkulasjon til lever, tarm og milt vil få økt forståelse av sykdomsbilder hos fosteret der disse organene er involvert, som ved foster anemi, leversykdommer og vekstforstyrrelser. Videre er planen å undersøke fostrenes lever og tarmsirkulasjon før og etter mors måltid for å se hvor påvirkelig fosterleverens sirkulasjon er.

**3 forskningspublikasjoner i 2006:**

Ebbing C, Rasmussen S, Kiserud T
"Trunkus coeliacus sirkulasjon hos fosteret"
Norsk forening for ultralyd diagnostikk (NFUD) års-symposium, invitert foreleser

Ebbing C, Rasmussen S, Kiserud T
"Nye referanseverdier for seriemåling av blodstrøm i arteria cerebri media"
Norsk forening for ultralyd diagnostikk (NFUD) års-symposie, fritt foredrag

Ebbing C,Rasmussen S, Godfrey K, Hanson M, Kiserud T
"New reference ranges for serial measurements of the middle cerebral artery Doppler velocities and indicies based on longitudinal data"
ISUOG world congress; London 3.-7.09.2006 ( Ultrasound Obstet Gyncol:28;491)

Forskerutdanning - dr.grad 911062:

# Depresjon ved Parkinsons sykdom

Prosjektansvarlig: **Uwe Ehrt** (uehr@sir.no), Helse Stavanger HF
Prosjektet er tilknyttet Nasjonalt kompetansesenter for bevegelsesforstyrrelser.

---

**Depresjon er ved siden av demens den mest vanlige psykiatriske komplikasjon ved Parkinsons sykdom og skal gjennom dette arbeid karakteriseres nærmere for å bidra med evidensbasert kunnskap til et fortsatt lite studert nevropsykiatrisk tema**

Omtrent 40 % av alle pasienter med Parkinsons sykdom rammes før eller senere av depressive symptomer. Ikke sjelden er depresjon det første symptomet til lidelsen. Symptomene er i 50% av tilfellene milde, i den andre halvparten mer alvorlige, slik at diagnosen ”depressiv lidelse” er oppfylt. Mange studier har vist at depresjon har betydelige negative konsekvenser for både pasienter og deres pårørende. Depressive pasienter med Parkinsons sykdom har gjennomsnittlig lavere kognitivt funksjonsnivå og har mer alvorlige motoriske symptomer. Dette fører til en allmenn nedsatt livskvalitet. For å kunne tilby adekvat behandling er det viktig å fange opp de pasientene som har depresjon.

Det er flere mulige årsaksammenhenger mellom depresjon og Parkinsons sykdom. En vanlig oppfatning er at depresjon i mange tilfeller er en forståelig psykologisk reaksjon på å ha fått en kronisk, ofte invalidiserende lidelse. Men mye tyder også på at det er en direkte kausal sammenheng mellom de nevropatologiske forandringer i hjernen ved Parkinsons sykdom og de affektive symptomene. I den forbindelse kan man nevne tap av dopaminerge eller serotonerge neuroner i områder som står i forbindelse med limbiske strukturer som selv er et hjerneanatomisk substrat for vår emosjonalitet.

Typiske symptomer ved depresjon er:

- senket stemningsleie
- markert nedsatt interesse for eller glede ved alle eller nesten alle aktiviteter mesteparten av dagen
- appetittmangel, eventuelt med vekttap
- søvnforstyrrelser
- psykomotorisk uro, indre spenning eller retardasjon, angst
- tretthet, mangel på energi
- selvbebreidelser, ubegrunnet skyldfølelse
- konsentrasjonsvansker, ubesluttsomhet
- eventuelt suicidale tanker

Nylig ble det i tidsskriftet Movement Disorders publisert diagnostiske kriterier som er spesielt tilpasset for depresjon ved Parkinsons sykdom.

Det kan imidlertid være vanskelig å diagnostisere depresjon ved Parkinsons sykdom. Pasientene selv underrapporterer gjerne symptomene fordi de har en oppfatningen av at det er normalt å være trist i den situasjonen de er i og at disse problemene ikke kan behandles. På den andre siden kan det være vanskelig for legen å vurdere om symptomene er uttrykk for depresjon eller sider ved de motoriske problemene, da Parkinsonpasienter uten depresjon bærer et fenomenologisk preg som også er typisk ved depresjon som fattig mimikk, nedsatt psykomotorisk tempo og lav stemme.

Alvorlighetsgraden til depresjonen kan vurderes etter klinisk erfaring, men det anbefales å supplere en klinisk undersøkelse ved hjelp av standardiserte spørreskjemaer. Dette gjør resultatene bedre sammenlignbare og forløpet under behandlingen kan bedre dokumenteres. Det finnes skalaer som fylles ut av pasienten selv og andre som blir brukt av helsepersonellet.

Med vårt arbeid prøver vi å bidra med vitenskapelig evidens til spørsmål rundt depresjon ved Parkinsons sykdom som er fortsatt ubesvarte. Delprosjekter er knyttet til spørsmål som: "er depresjon

ved Parkinsons sykdom psykopatologisk annerledes enn vanlig depresjon?", "har subklinisk eller mild depresjon betydning for pasienter med Parkinsons sykdom", "hvordan kan forskjellige kliniske aspekter ved Parkinsons sykdom bidra til depresjon?" eller "finnes nevropatologiske korrelater til depresjon ved Parkinsons sykdom?"

**1 vitenskapelige artikler er publisert i 2006:**

Ehrt U, Brønnick K, Leentjens AF, Larsen JP, Aarsland D
"Depressive symptom profile in Parkinson's disease: a comparison with depression in elderly patients without Parkinson's disease."
Int J Geriatr Psychiatry. 2006;21(3):252-8
PMID: 16477585

Forskerutdanning - dr.grad 911069:

# Tumor markers Predicting Lymph Node Metastases in Endometrial Carcinoma

Prosjektansvarlig: **Ingeborg Bø Engelsen** (iben@helse-bergen.no), Helse Bergen HF

## Biologiske forhold ved kreft i livmorslimhinnen

**Kreft i livmorslimhinnen øker og er i dag en av de vanligste former for underlivskreft i Norge. Målet for prosjektet er å finne frem til markører i utskrap ra livmoren som identifiserer pasienter med aggressiv sykdom, slik at disse kan tilbys mer omfattende behandling samtidig som lav risiko pasientene unngår overbehandling**

Kreft i livmorslimhinnen øker og er i dag en av de vanligste former for underlivskreft i Norge. En rekke risikofaktorer er identifisert, men årsaken er fortsatt ukjent. Sykdommen oppdages ofte i et gunstig stadium fordi blødning etter overgangsalder er et tidlig symptom som raskt leder kvinnen til lege. Hvis svulsten fortsatt er begrenset til selve livmoren fjerner man denne ved en operasjon der man tar bort livmor og eggstokker. I tillegg fjernes lymfeknuter på de fleste pasientene for å finne frem til de pasienter med aggressiv kreftsykdom. De fleste kvinnene kureres med kirurgisk behandling (80-90%), men til tross for vellykket operasjon får om lag 20 % tilbakefall av sykdommen.

Ved denne sykdommen er kreftsvulstene lett tilgjengelig for undersøkelse før operasjon ved at man gjør en utskrapning fra livmorhulen. Materialet kan nå undersøkes med ulike biomarkører, og dette gir oss muligheten til å planlegge en individuelt tilpasset behandling.

Vi ønsker derfor å finne frem til gode markører som kan identifisere de mest aggressive typer livmorkreft før operasjon, slik at behandlingen kan tilpasses individuelt. Slik vil vi også finne frem til de kvinner med lav risiko for tilbakefall og gjennom det motvirke overbehandling. Vi undersøker utskrapsmateriale fra livmorhulen fra 236 kvinner med livmorkreft og ser om ulike biologiske markører som p53, p16, Ki-67, HER-2/neu, EGFR, MTA-1, GATA-3, C/ERB beta samt hormonmarkørene ER alfa, ER beta og PR kan skille mellom høy og lav risiko pasienter.

Det første arbeidet omhandler markørene p53 og p16. Begge markørene identifiserer pasienter med høy risiko for tilbakefall og død av livmorkreft. Spesielt dårlig 5-års overlevelse har pasienter med unormal uttrykking av begge markørene (13 %) sammenlignet med pasienter med normalt uttrykk av en eller begge markører (henholdsvis 67 % og 91 %).

Det andre arbeidet omhandler markørene Ki-67, HER-2/neu og EGFR. Overuttrykking av HER-2/neu er vanlig ved aggressive endometriecancer med høy proliferasjon og tap av hormon reseptorer. Dette motiverer til behandlingsstudier med trastuzumab (Herceptin®), et antistoff som blokkerer HER-2/neu reseptoren, der behandlingsprotokoller baseres på molekylær kartlegging av HER-2/neu status i svulstene.

Det tredje arbeidet er et hormon reseptor arbeid hvor estrogen og progesteron reseptorer er undersøkt i utskrap og i tumor vev. Vi har også sett hvordan disse reseptorene er korrelert opp mot transkripsjonfaktorene GATA-3 og C/ERB beta og det metastase assosierte proteinet MTA-1. Manuskript er under utarbeidelse.

Markørene er knyttet til andre kjente prognostiske faktorer, men gir oss likevel tilleggsinformasjon som potensielt kan utnyttes til å gi pasientene skreddersydd behandling.

**1 vitenskapelige artikler er publisert i 2006:**

Engelsen IB, Stefansson I, Akslen LA, Salvesen HB
"Pathologic expression of p53 or p16 in preoperative curettage specimens identifies

high-risk endometrial carcinomas."
Am J Obstet Gynecol. 2006;195(4):979-86
PMID: 16677592

**4 forskningspublikasjoner i 2006:**

Engelsen IB, Stefansson I, Akslen LA, Salvesen HB.
"Kan tumormarkører identifisere pasienter for utprøving av ny målrettet terapi ved endometriecancer?"
Norwegian Gynecological society, Oslo 2006. Oral presentation. Abstract published in Gynekologen Nr.3 2006.

Engelsen IB, Stefansson I, Beroukhim R, Sellers W, Meyerson M, Akslen LA, Salvesen HB.
"HER-2/neu expression is associated with increased tumor cell proliferation, loss of hormone receptors and an aggressive phenotype in a population based setting"
Submitted to Clinical cancer research dec. 2006

Salvesen HB, Bø TH, Stefansson IM, Mannelqvist M, Bredholt G, Engelsen, IB, Øyan AM, Jonassen I, Kalland KH, Akslen LA.
"Gene expression profiles identify an aggressiv phenotype in endometrial carcinoma"
American Association for Cancer Research Annual meeting, Washington DC, april 2006

Salvesen HB, Bø TH, Stefansson IM, Mannelqvist M, bredholt G, Engelsen, IB, Øyan AM, Jonassen I, Kalland KH, Akslen LA.
"Gen ekspresjonsprofil identifiserer aggressiv fenotype ved endometriecancer."
Norwegian Gynecological society, Oslo 2006. Oral presentation. Abstract published in Gynekologen Nr.3 2006.

Forskningsprosjekt 911300:

# Medfødt hofteleddsdysplasi og risiko for utvikling av artrose i ung voksen alder

Prosjektansvarlig: **Lars Birger Engesæter** (lben@helse-bergen.no), Helse Bergen HF
Prosjektet er tilknyttet Nasjonalt kompetansesenter for leddproteser.

---

**Hoftelidelser forekommer hos 3-5 % av alle barn. Hofteleddsdysplasi utgjør størsteparten av disse. Hvert år får 600 pasienter satt inn kunstige hofteledd pga. hoftelidelser de hadde som barn. Forbedret diagnostikk og behandling av hofteleddsdysplasi hos nyfødte og spedbarn vil kunne redusere dette tallet og minske hofteplager for langt flere.**

Medfødt hoftefeil (= hofteleddsdysplasi) forekommer hos ca 2-3 % av alle nyfødte. Tilstanden oppdages vanligvis ved nyfødtundersøkelsen og de fleste blir bra etter 3-4 måneders behandling med "hoftepute". Hos enkelte blir imidlertid tilstanden oppdaget senere, og behandlingen er da mer omfattende med gips og/eller operasjon. Man mener at hofteleddsdysplasi kan disponere for hofteslitasje senere i livet.

I Norge er det ikke noe standardisert opplegg for diagnostikk av hofteleddsdysplasi. Alle blir undersøkt klinisk, men bruken av ultralyd varierer. Ved Haukeland universitetssykehus undersøkes hoftene til alle nyfødte av pediater og de med øket risiko for dysplasi blir også undersøkt med ultralyd.

Det har aldri tidligere vært gjort studier som viser hvilken betydning anatomi i hoftene ved fødsel har for utvikling av det ferdige hofteleddet (18 år). Hensikten med vår studie er å klarlegge om et nyfødt barn med dysplastisk hofteledd har økt risiko for å ha begynnende hofteleddsartrose som 18-åring. Videre vil vi undersøke om normale hofter ved fødsel, bedømt klinisk og med ultralyd, likevel kan utvikle hofteleddsdysplasi i løpet av barneårene. Den pågående hoftestudien vil kunne gi oss mange svar og være rettledende for hvilken diagnostikk og kontrollopplegg man skal ha hos nyfødte/spedbarn.

For å kunne kalle inn 5570 ungdommer til kontroll med klinisk undersøkelse og røntgen, har vi brukt en del ressurser på planlegging, opplæring og metode. Studien er godkjent av REK, NSD og Datatilsynet. Vi har fått opplæring i en ny digital røntgen analysemetode ved Iowa City University Hospital, USA. Den vil gi oss en forbedret og raskere måte til måling av røntgenbildene. Metoden skal også valideres i prosjektet.

I de siste par måneder har vi jobbet mye for å få på plass standardiserte sykdomsavhengige og sykdomsuavhengige målemetoder (WOMAC og EQ-5D score). Deltagerne i studien registrerer svar rett på PC og det har så langt fungert fint. Det er ansatt egen radiograf og sykepleier. Alle undersøkelser utføres på Barneklinikken. Vi har hatt en noe forsinket oppstart av innkalling av pasienter, grunnet at vi har ventet på det nye digitale røntgen laboratorium som installeres. Dette gir lavere stråledose, og hurtigere røntgenundersøkelse. 50 ungdommer vil bli undersøkt hver uke og studien vil avsluttes medio 2009.

Prosjektansvarlig: Lars B. Engesæter, Seksjonsoverlege, ortop.avd barn, Professor Karen Rosendahl, Seksjonsoverlege røntgen BKB / Professor. Medarbeidere: Trude Lehmann, ass.lege ortoped.avd,/stipendiat, Ingvild Øvstebø Engesæter, stud. med., Lene Bjerke Olsen, cand. med.

**2 forskningspublikasjoner i 2006:**

Engesæter IØ, Engesæter LB, Furnes O, Lie SA, Vollset SE. .
"Neonatal hip instability and risk for hip arthroplasty in young, adult age."
Nordic Orthopaedic Federation, 53rd Congress, Oslo 31. mai – 2. juni 2006

Lehmann T, Rosendahl K, Engesæter LB.
"Etterkontroll av 48 pasienter operert for epifysiolysis capitis femoris."
Høstmøtet i Norsk Kirurgisk Forening. Oslo, 24. – 28. oktober 2005.

Forskerutdanning - dr.grad 19917:

# Jernbehandling av Crohns sykdom

Prosjektansvarlig: **Kari Erichsen** (kari.erichsen@helse-bergen.no), Helse Bergen HF

**I Norge lider ca 12 000 personer av ulcerøs kolitt eller Crohn sykdom, samlet kalt kronisk inflammatorisk tarmsykdom. Stadig tilbakevendende jernmangelanemi, på grunn av blødning fra tarmen og kronisk betennelse, forekommer hos ca en tredjedel. Hvordan kan vi best behandle jernmangel hos disse pasientene?**

Ulcerøs kolitt og Crohns sykdom er kroniske betennelsestilstander i fordøyelseskanalen. Ulcerøs kolitt rammer deler av eller hele tykktarmens og endetarmens slimhinne, og hovedsymptom er diaré, ofte med blod og slim. Ved Crohns sykdom kan betennelsen ramme hele fordøyelseskanalen, men siste del av tynntarmen og tykktarmen er oftest angrepet. De viktigste symptomene ved aktiv Crohns sykdom er diaré, magesmerter, feber og nedsatt allmenntilstand. Jernmangelanemi gir generelle symptomer som tretthet, nedsatt konsentrasjonsevne, redusert fysisk yteevne og dårlig appetitt.

Jern er et viktig, men potensielt skadelig metall. Jernholdige enzym er nøkkelkomponenter i energistoffskiftet og oksygentransport. Jernets funksjon er å mediere redoksreaksjoner ved ett-elektron overføring. Denne egenskapen gjør også at fritt jern kan katalysere dannelse av reaktive oksygenforbindelser.

Ved inflammatorisk tarmsykdom finnes økt mengde hvite blodlegemer i tarmslimhinnen. Disse cellene produserer reaktive oksygenforbindelser som antas å ha betydning for sykdomsutviklingen. Teorien er at jerntilskudd kan fremme dannelsen av reaktive oksygenforbindelser i tarmen, og dermed bidra til å forverre betennelsen.

Jerntilskudd kan gis som tabletter eller intravenøst. For tablettbehandling har man tradisjonelt brukt jernsalter, som ferrosulfat og ferrofumarat. Jernsaltene gir hyppige bivirkninger som magesmerter, diaré, kvalme og oppkast. I tarmen løses jernsaltene til frie jernioner som kan delta i redoksreaksjoner. Stabile jernkompleks, som jernsukrose og jerndekstran, brukes til intravenøs behandling. De er effektive og godt tolerert. Kompleksene likner på ferritin, kroppens eget jerndepot. Fordelen med denne type formuleringer er fravær av ionisert jern. Stabile jernkompleks finnes også for tablettbehandling, men kun jernpolymaltosekompleks er tilgjengelig i Europa, og erfaringene er begrenset.

I vår første studie ble effekt av et jernsalt, ferrofumarat, undersøkt hos pasienter med aktiv Crohn sykdom og friske kontroller. Pasientene fikk mer bivirkninger enn kontrollene. Videre ble antioksidantstatus i blodet svekket hos pasienter men ikke hos kontroller. Dette kan skyldes øket produksjon av reaktive oksygenforbindelser hos pasientene. Flere dyrestudier bekrefter jernets skadelige virkning på betent tarm. I en rottemodell for ulcerøs kolitt viste vi at tilskudd med ferrofumarat forverret betennelsen i tykktarmen.

Intravenøs behandling med jernsukrose hos pasienter med inflammatorisk tarmsykdom ga ikke økning i klinisk sykdomsaktivitet. Det ga imidlertid endringer i blodet som kunne tyde på øket produksjon av reaktive oksygenforbindelser i blodbanen. Den kliniske betydningen av disse funnene er foreløpig ukjent, men påvirkning av betennelsen i tarmen kan ikke utelukkes. Det anbefales derfor å behandle tarmbetennelsen best mulig før det gis intravenøst jern.
Behandling med jernpolymaltosekompleks tabletter hos pasienter med inflammatorisk tarmsykdom så ikke ut til å øke produksjon av reaktive oksygenforbindelser. Det er imidlertid uklart om jernpolymaltosekompleks tabletter er effektive til å korrigere jernmangel i denne pasientgruppen. Jerntabletter i terapeutiske doser ser ikke ut til å være skadelig for en frisk tarm. Hos pasienter med aktiv inflammatorisk tarmsykdom kan behandling med jernsalter forverre pasientenes symptomer og øke betennelsen i tarmen. Intravenøs jernbehandling tolereres godt, men bør gis først når tarmbetennelsen er under kontroll.

Forskningsprosjekt 911024:

# Charnley vs. Spectron/Reflection, en prospektiv, randomisert RSA-studie.

Prosjektansvarlig: **Ove Furnes** (ove.furnes@helse-bergen.no), Helse Bergen HF
Prosjektet er tilknyttet Nasjonalt kompetansesenter for leddproteser.
Prosjektet er tilknyttet Nasjonal strategi for habilitering og rehabilitering i Nasjonal helseplan.

## Verdens største hofteprotesestudie i Bergen

### Ved Kysthospitalet i Hagevik og ortopedisk avdeling på Haukeland Universitetssykehus foregår nå verdens største kontrollerte studie av hofteproteser

Ved Kysthospitalet i Hagevik og ortopedisk avdeling på Haukeland Universitetssykehus foregår nå verdens største kontrollerte studie av hofteproteser der radiostereometrisk analyse (RSA) benyttes.

Hofteprotesekirurgi er blant de behandlingene som sykehusene kan gi som gir best resultat i form av smertelindring og bedret funksjon hos pasientene. Flere yngre og eldre pasienter opereres derfor med proteser. Imidlertid slites protesenes plastkomponenter (polyethylene) ut etter 10 til 30 år. Dette fører til flere reoperasjoner dersom pasienten er ung ved første operasjon. De siste årene har det kommet nye typer plast som i laboratoriet har vist seg å være svært slitesterke, imidlertid har disse protesene ikke blitt testet ut i kliniske studier og det er dette forskerne i Bergen nå gjør. 116 pasienter er allerede inkludert i studien og over 40 pasienter er fulgt i ett år. Det må rekrutteres 34 pasienter til i studien. De første ett års resultatene forventer vi i løpet av 2007.

Resultatene så langt er lovende, men vi regner med at pasienten må følges i minst 2 år før sikre konklusjoner kan trekkes. At forskerne kan svare på dette allerede etter 2 år og ikke må følge pasientene i 10 til 20 år skyldes røntgenmetoden som benyttes (Radio Stereometrisk Analyse-RSA)hvor små tantalkuler settes inn i benet til pasienten rundt protesen. Kulenes koordinater bestemmes ved hjelp av dataprogrammer og ved gjentatte målinger kan bevegelse av protesen og slitasje måles med en nøyaktighet på 0,1 mm. Vanlig røntgen har en nøyaktighet på 3-4 mm.

Forskerne i Bergen samarbeider med Kompetansesenter for ortopediske implantat ved NTNU/St.Olavs hospital i Trondheim om billedanalysen og med Nasjonalt Kompetansesenter for Leddproteser (Nasjonalt Register for Leddproteser) ved Haukeland Universitetssykehus i Bergen når det gjelder statistisk metode.

**2 vitenskapelige artikler er publisert i 2006:**

Hallan G, Lie SA, Havelin LI
"High wear rates and extensive osteolysis in 3 types of uncemented total hip arthroplasty: a review of the PCA, the Harris Galante and the Profile/Tri-Lock Plus arthroplasties with a minimum of 12 years median follow-up in 96 hips."
Acta Orthop. 2006;77(4):575-84
PMID: 16929433

Hallan G, Aamodt A, Furnes O, Skredderstuen A, Haugan K, Havelin LI
"Palamed G compared with Palacos R with gentamicin in Charnley total hip replacement. A randomised, radiostereometric study of 60 HIPS."
J Bone Joint Surg Br. 2006;88(9):1143-8
PMID: 16943462

Forskerutdanning - dr.grad 911087:

# Å vente på å få ein diagnose

Prosjektansvarlig: **Tove Giske** (tove.giske@haraldsplass.no), Diakonissehjemmets høgskole

**Pasientar innlagde til utgreiing går gjennom ei vanskeleg tid og dei bruker mykje krefter på å førebu seg til å få diagnosen samt på kva som venter dei etterpå. I dette er dei svært sårbare, men prøver å skjule det så godt dei kan. Ideal-personalet for dei gode kunnskapar og erfaring, gir tilpassa informasjon og viser at dei bryr seg om pasienten.**

Teorien "Førebuande venting" er utvikla av analyse av 18 intervju med 15 pasientar innlagde på ein gastropost til utgreiing. Dei var i aldersgruppa 35 – 84 år. Deltakarane har hatt plagene sine frå 1 dag til 9 år og vore innlagde frå 1 – 36 dagar når intervjuet fann stad. 7 hadde stått på venteliste og 8 pasientar vart akutt innlagt. Intervju og analyse av data har skjedd fortløpande og datasamlinga starta ut opent og vart meir fokusert ettersom studien gjekk fram.

Hovudutfordringa deltakarane kjenner på er å førebu seg til konklusjonssamtalen og livet etterpå. Konklusjonssamtalen er når det medisinske teamet oppsummerar konklusjonen på utgreiinga. "Førebuande venting" viser korleis pasientane arbeider med å finne utav og forstå kva som skjer med dei. Å leve med usikkerheit for framtida, saman med smerte og problem som dei ulike symptoma gir, er ein stor byrde for pasientane.

"Førebuande venting" er kjernevariablene i teorien, som alt det andre er vove inn i. Pasientane arbeider med å forstå situasjonen best mogeleg. Dei søker informasjon og dei gir informasjon dei vurderer som relevant for situasjonen. Samstundes tolkar dei alle haldepunkt både i seg og rundt seg for å prøve å finne meining i det som skjer. Parallelt med dette kjenner dei på den eksistensielle utfordringa usikkerheita gir: no er det mitt liv og mi framtid som står på spel. Dei vert meir bevisste på kva verdiar som er viktige i livet samt kva livssyn dei har. For mange kjem gudsbilde til syne i måten dei ber til Gud på. Dei tek også vare på seg sjølv ved å søke etter kvile der dei prøver å kome over i ein annan mental tilstand der dei kan kople frå presset utgreiing og usikkerheit er.
Heile dette arbeidet vert styrt av balansegangen mellom håp og fortviling, der dei aktivt søker gode grunnar for håp samt kontrollerer negative tankar så dei ikkje tek overhand. Denne bevegelsen mellom håp og fortviling gir dei ein smak på kva dei håper og kva dei fryktar og førebur dei såleis på det som måtte kome på ein måte som dei kan klare å forhalde seg til.

**3 forskningspublikasjoner i 2006:**

Giske, T
"Hospitalised patients going through diagnostic workups. Guidelines for improvement of care."
7th NCFI conference; Ethics and Spirituality: The heart and soul of Christian nursing. August 22 – 26 2006.

Giske, T.
"How to write up and relate a geounded theory to the professional body of knowledge."
Grounded Theory Seminar, with Barey Glaser, April 25 – 26, 2006, London, UK.

Giske, T.
"Waiting for a diagnosis – patients in hospital going through medical investigation."
EANS summer School Program for Doctoral Studies. University of Maastricht June 19 – 23 2006.

Forskerutdanning - dr.grad 911168:

# Optimalisering av kreftbehandling med tamoxifen

Prosjektansvarlig: **Jennifer Gjerde** (jennifer.gjerde@med.uib.no), Helse Bergen HF
Prosjektet er tilknyttet Nasjonal strategi for kreftområdet i Nasjonal helseplan.

## Skreddersydd behandling for brystkreft

**Terapi respons og bivirknings risiko ved behandling etter tilpasset legemiddel konsentrasjon vil muligens være den fremtidige behandlings metode. Dette kan gjøres ved hjelp av målte serum konsentrasjon av de aktive medikament metabolitter i blodet.**

Brystkreft klassifiseres som enten østrogen reseptor positiv eller estrogen reseptor negativ. Østrogen metabolitter øker vekst av svulster hos østrogen reseptor positiv og progesteron reseptor positiv brystkreft pasienter.

Bruken av tamoxifen ved brystkreft behandling er basert på østrogen reseptor status i tumor vev. I tillegg vil individuell genetiske og ikke genetiske forhold hjelpe ved valg av legemiddel og dose, for å få optimal klinisk effekt. Dette er tilfelle ved eventuelt bestemmelse av behandlings regime hos brystkreft pasienter. Genetiske faktorer kan gi store variasjoner i terapi respons og bivirknings risiko ved behandling av samme legemiddel.

I 2005 har vi utviklet en metode som kan måle nøyaktig konsentrasjoner av tamoxifen, og i 2006 har vi korrelert disse målte konsentrasjoner med Cytokrom (CYP) 2D6, som er et enzym som spiller en viktig rolle i omdanning av tamoxifen til dets aktive metabolitter. Andre studier har vist at arvelig forskjeller i dette enzymet påvirker risiko av tilbakefall. Ut fra disse resultater har Mayo Medical Laboratoriet introdusert CYP2D6 genotyping av brystkreft pasienter under tamoxifen behandling for å selektere eventuelle pasienter som er egnet for tamoxifen behandling. Vår studie har vist muligheten for å bruke CYP2D6 genotyping for eventuelle seleksjon av pasienter og videre tilpasning av legemiddel konsentrasjon etter målt serum konsentrasjon som kan man videreføre til en skreddersydd behandling til for hver enkelt pasient. Som de fleste medikamenter er bivirkninger fra tamoxifen behandling doseavhengig. En slik behandlings fremgangsmåte vil muligens føre til en optimal dosering av tamoxifen med minimal bivirkning. Vi holder også på å undersøke enzymet Sulfotransferase (SULT)1A1. SULT1A1 kan påvirke konverteringen av tamoxifen til dets hyperaktive metaboliter som kan føre til enten for rask eller sakte utskillelsen av tamoxifen ut i kroppen.

Da tumor karakterisk også spiller en rolle ved valg av behandlingsregime, er vår fremtidige studie basert på estrogen metabolisme i svulster hos brystkreft pasienter. Vi skal undersøke mulige aktiviteter av enzymer som tar del i estrogen metabolisme. Ved dette studiet skal vi analysere mRNA av de enzymene som inngår i metabolisering av estrogen ved hjelp av molekylærbiologiske teknikker.

Korttidsstipend 911289:

# Søvnforstyrrelser ved Parkinsons sykdom

Prosjektansvarlig: **Michaela-A. Gjerstad** (gjmi@sir.no), Helse Stavanger HF
Prosjektet er tilknyttet Nasjonalt kompetansesenter for bevegelsesforstyrrelser.

**I denne studien ønsket vi å kartlegge forekomst og utvikling av enkelte søvnforstyrrelser hos pasienter med Parkinsons sykdom over tid, og belyse mulig årsakssammenheng mellom kliniske symptomer og utviklingen av søvnforstyrrelser.**

Parkinsons sykdom skyldes tap av nerveceller i hjernen og påfølgende mangel på signalstoffet dopamin. Sykdommen kjennetegnes av skjelvinger, treghet, stivhet og holdningsendringer. I tillegg utvikler mange pasienter såkalte ikke-motoriske symptomer som søvnproblemer, fatigue, apati, depresjon og demens. Søvnforstyrrelser er blant de viktigste årsaker til redusert livskvalitet hos disse pasientene. Forekomst, videre utvikling over tid og eventuell årsaker er til dags dato ikke klarlagt. Søvnforstyrrelser er hyppige plager hos den generelle befolkningen, og opptrer enda oftere hos pasienter med Parkinsons sykdom. I den aktuelle studien har vi fokusert på følgende tre typer søvnforstyrrelser: Insomni, Excessive daytime sleepiness (EDS) og REM sleep behavior disorder (RBD).

Insomni innebærer redusert søvnkvalitet og lite regenerativ nattesøvn, som skyldes sen innsoving, hyppig oppvåkning eller tidlig morgenoppvåkning. EDS fører til økt søvnighet på dagtid i en slik grad at livskvaliteten reduseres. RBD fører til utagering av drømmer med mulig påfølgende skade av seg selv eller sengepartneren. Datamateriale har blitt samlet fra januar 1993, hvor det ble undersøkt 232 pasientene i en prevalensundersøkelse fra Sør-Rogaland. Senere er pasientene undersøkt prospektivt med et omfattende nevrologisk og nevropsykiatrisk undersøkelsesprogram i 1997 og 2001.

Funnene viser at disse søvnforstyrrelsene er hyppige, og er derfor også viktige i den kliniske hverdagen. Årsak til søvnforstyrrelsene er til en stor grad selve sykdomsprosessen i hjernen, men kan også utløses eller forverres av andre faktorer som for eksempel den medikamentelle behandling brukt ved Parkinsons sykdom. EDS er vedvarende etter at symptomet har oppstått, med en økning på 6% nye tilfeller per år og forekommer hos 54% av pasientene etter 8 år. Utvikling av EDS er relatert til alder, kjønn og bruk av dopaminagonister. Også insomni er med opptil 60 % et hyppig opplevd fenomen hos pasienter med PD, men er i motsetning til EDS ikke vedvarende til stede hos den enkelte pasienten. Insomni er knyttet til kvinnelig kjønn, lengre sykdomsvarighet og forekomst av depresjoner. Symptomgivende REM søvnforstyrrelser (RBD) varierte i forekomst fra 15 % til 27 % i vår pasientgruppe, mens bare 1 % av friske kontrollpersoner rapporterte lignende symptomer. Vi fant en sammenheng mellom RBD og økt dopaminerg (parkinson) behandling, mindre motoriske symptomer og mannlig kjønn.

Arbeidet i denne avhandlingen har ført til en bedre forståelse av forekomst og utvikling av søvnforstyrrelser hos pasienter med PD over tid, og den nye kunnskapen vil kunne tas direkte i bruk i den kliniske hverdagen. Avhandlingen planlegges forsvart i løpet av sommeren 2007.


- Gjerstad MD, Aarsland D, Larsen JP. Development of daytime somnolence over time in Parkinson's disease. Neurology 2002, 1544-6.
- Gjerstad MD, Alves G, Wentzel-Larsen T, Aarsland D, Larsen JP. Hypersomnia in Parkinson's disease: Is it the drugs or the disease? Neurology 2006 Sept, 859-863.
- Gjerstad MD, Wentzel-Larsen T, Aarsland D, Larsen JP Insomnia in Parkinson's disease: Frequency and progression over time. Publisert online dec 2006 Journal for neurology, neursurgery and psychiatry.
- Gjerstad MD, Boeve B, Wentzel-Larsen T, Aarsland D, Larsen JP. Occurrence and clinical correlates of REM sleep behaviour disorder in patients with Parkinson's disease over time. Sendt til Journal for neurology, neursurgery and psychiatry Januar 2007.


**1 vitenskapelige artikler er publisert i 2006:**

Gjerstad MD, Alves G, Wentzel-Larsen T, Aarsland D, Larsen JP
"Excessive daytime sleepiness in Parkinson disease: is it the drugs or the disease?"
Neurology. 2006;67(5):853-8, PMID: 16966550

Forskerutdanning - dr.grad 911260:

# Angiogenese og molekylærbiologiske markører ved aggressiv prostatakreft

Prosjektansvarlig: **Karsten Gravdal** (kngr@helse-bergen.no), Universitetet i Bergen

**Formålet med studien er å kartlegge molekylære faktorer ved tidlig prostatakreft knyttet til et aggressivt forløp, med tanke på optimalisert målrettet behandling og oppfølgning. Vi kartlegger også mekanismer bak kardannelse, da hemming av denne prosessen kan gi redusert svulstvekst og økt overlevelse.**

Prostatakreft utgjør om lag 19 % av kreftdødsfall blant menn. Forekomsten er økende, mest pga. utbredt serum-PSA måling (villscreening). Om lag 30 % av menn får påvist prostatakreft i løpet av levetiden, og ca. 10 % av disse utvikler metastaserende, androgen-uavhengig dødelig sykdom. Det er av stor klinisk betydning å identifisere denne aggressive gruppen med tanke på individuell behandling. Studien baserer seg i første omgang på 104 pasienter med prostatakreft fra Haukeland universitetssykehus operert med radikal prostatektomi med nøye registrerte oppfølgningsdata, bla. tid til klinisk- og biokjemisk residiv, samt pasientoverlevelse.

Karnydannelse er en forutsetning for svulstvekst av klinisk betydning. I dette materialet er det tidligere påvist at økt kartetthet i svulster (MVD, micro vessel density) er assosiert med et mer aggressivt forløp (kortere tid til biokjemisk- og klinisk residiv).

Videre ble tumorsnitt fra 104 kasus simultant dobbeltfarget for faktor VIII (en markør for blodkar) og Ki-67 (en proliferasjonsmarkør) for beregning av karproliferasjon. Denne var relatert til økt stromal ekspresjon av bFGF (fibroblast vekst faktor), men ikke direkte assosiert med overlevelse. Sterk stromal bFGF var assosiert med mindre aggressive svulster, og var også av uavhengig prognostisk betydning ved multivariat overlevelsesanalyse (lengre tid til biokjemiske recidiv). Dette arbeidet er publisert.

I et separat arbeid har vi utført en analyse av 5 celleadhesjons relaterte molekyler. I korthet viste det seg at tap av E-(epitelial) cadherin og ekspresjon av N- (neural) cadherin var assosiert med aggressiv prostatakreft. I multivariat overlevelsesanalyse var begge faktorer av uavhengig prognostisk betydning sammen med Gleason score for både klinisk og biokjemisk residiv. Gruppen (23 av 104 kasus) med kombinert lav E-cadherin og høy N-cadherin viste seg å ha enda sterkere, og uavhengig prognostisk betydning enn hver faktor separat. Høy ekspresjon av P-cadherin var assosiert med kortere tid til skjelettmetastaser.

**Foreløpige konklusjoner:**
Immunhistokjemisk påvisning av høy stromal bFGF var assosiert med mindre aggressive svulster og var av uavhengig og gunstig prognostisk betydning ved multivariat overlevelses analyse mot biokjemiske recidiv. Proliferasjon av svulstkar var meget lav ved prostatakreft i forhold til andre svulstformer (endometrie- og brystkreft), og viste seg ikke å ha prognostisk betydning i vårt materiale.

Pasientgruppen med endring i immunekspresjon av celleadhesjonsmolekyler fra E-cadherin til N-cadherin ("cadherin switch") viste sterk og uavhengig prognostisk betydning med kortere tid til både biokjemisk- og klinisk residiv, og kan kanskje brukes i tillegg til den tradisjonelle triaden (Gleason score, patologisk stadium og s-PSA) til å predikere sykdomsprogresjon.

Relaterte forskningspublikasjoner


- Gravdal, K., Halvorsen, O.J., Haukaas, S.A. & Akslen, L.A. Expression of bFGF/FGFR-1 and vascular proliferation related to clinicopathologic features and tumor progress in localized prostate cancer. Virchows Arch, 1-7 (2005).
- Gravdal, K., Halvorsen, O.J., Haukaas, S.A. & Akslen, L.A. A switch from E-cadherin to N-cadherin expression indicates epithelial to mesenchymal transition and is of strong and independent importance for the progress of prostate cancer. (Manuskript innsendt).

**1 forskningsbiobanker er tilknyttet prosjektet:**

ID: 130 (FHI Biobankregisteret)
"Prostatabiobank."
Ansvarlig institusjon: Universitetet i Bergen
Ansvarshavende: Akslen LA
Etablert i Før 1990

Strategiske midler - belønning NFR 911145:

# Lungemedisin (NFR-evaluering)

Prosjektansvarlig: **Amund Gulsvik** (Amund.Gulsvik@med.uib.no), Helse Bergen/ Universitetet i Bergen
Prosjektet er tilknyttet Nasjonalt kompetansesenter i hjemmerespiratorbehandling.
Prosjektet er tilknyttet Nasjonal KOLS-strategi i Nasjonal helseplan.

## Lungemedisinsk forskning i 2006.

**Den lungemedisinske forskningsgruppen ved Haukeland Universitetssykehus har i 2006 publisert banebrytende ny viten om normative lungefunksjon, anvendeligheten av adrenerg bronkodilatasjonstest, langtidsdødeligheten ved luftveissymptomer og genetisk disposisjon for KOLS.**

Lungeavdelingen, Haukeland Universitetssykehus og Seksjon for lungemedisin og klinisk respirasjonsfysiologi, Institutt for indremedisin, Universitetet i Bergen har over en 25 års periode gjennomført en rekke tverrsnitts og longitudinelle studier samt dødelighetsoppfølginger. I alt inkluder syv befolkningsstudier nærmere 125 000 personer bosatt i Hordaland og Oslo. Alle disse har besvart et enkelt spørreskjema og ca 40 000 personer har utført spirometri. Vi arbeider nå med å koble dataene fra disse 125 000 personene til dødsårsaksregisteret.

I 2006 har vi avsluttet feltarbeidet omkring studiet av helsekostnader hos 400 personer med kronisk obstruktiv lungesykdom (KOLS) i stabil fase og under forverringer (ØkoKOLS). Videre har vi avsluttet målinger av tilstedeværelse av KOLS hos et tilfeldig utvalg av Bergens befolkning etter en global protokoll (BOLD). Det pågår en 3 års oppfølging av 400 KOLS pasienter hvor man studerer de patogenetiske mekanismene ved sykdomsforverrelser.

I 2006 har vi som de første i verden etablert normative verdier for spirometriske måleresultater etter adrenerg bronkodilatasjon. Vi har i flere publikasjoner vist at luftveissymptomer som hoste, oppspytt, astmasymptomer og åndenød under anstrengelse og antall luftveissymptomer er en betydelig risikofaktor for tidlig død og årsaksspesifikke død pga obstruktiv lungesykdom og iskjemisk hjertesykdom. Vi mener at personer som har en klinisk eller subklinisk kronisk inflammasjon i luftveier og lungeparenkymet, som avspeiler seg med luftveissymptomer, øker risikoen for tidlig hjerte-lunge død og disse symptomene må ikke ignoreres.

Den adrenerge bronkodilatasjonstest har stor anvendelse i allmennpraksis og i sykehus. Vi har vist at utfallet av testen i liten grad lar seg prediktere ved demografiske variabler og luftveissymptomer, men noe bedre ved de basale utgangsverdien for spirometri

Genetiske sammenhenger er vist i et kandidatgenestudium mellom mikrosomal epoxid hydrolase og KOLS, og vi har også vist koblinger mellom KOLS og serepine 2 genet på kromosom 2. Videre samarbeider vi i vårt europeiske nettverk med å kartlegge betydningen av risikofaktorer som kvinners hormonale status, passiv røyking og ingen fiskemåltider for utviklingen as astma og KOLS.

**13 vitenskapelige artikler er publisert i 2006:**

Gulsvik A, Boman G, Dahl R, Gislason T, Nieminen M
"The burden of obstructive lung disease in the Nordic countries."
Respir Med. 2006;100 Suppl A:S2-9
PMID: 16765035

Lehmann S, Bakke PS, Eide GE, Humerfelt S, Gulsvik A
"Bronchodilator reversibility testing in an adult general population; the importance of smoking and anthropometrical variables on the response to a beta2-agonist."
Pulm Pharmacol Ther. 2006;19(4):272-80
PMID: 16169762

Lehmann S, Bakke PS, Eide GE, Gulsvik A
"Bronchodilator response to adrenergic beta(2)-agonists: Relationship to symptoms in an adult community."
Respir Med. 2006
PMID: 17188486

Gulsvik A
"[Retired researchers--a research resource?]"
Tidsskr Nor Laegeforen. 2006;126(8):1078-9
PMID: 16619071

Frostad A, Soyseth V, Haldorsen T, Andersen A, Gulsvik A
"Respiratory symptoms and 30 year mortality from obstructive lung disease and pneumonia."
Thorax. 2006;61(11):951-6
PMID: 16809414

Corsico AG, Cazzoletti L, de Marco R, Janson C, Jarvis D, Zoia MC, Bugiani M, Accordini S, Villani S, Marinoni A, Gislason D, Gulsvik A, Pin I, Vermeire P, Cerveri I
"Factors affecting adherence to asthma treatment in an international cohort of young and middle-aged adults."
Respir Med. 2006
PMID: 17188854

Gómez Real F, Svanes C, Björnsson EH, Franklin KA, Franklin K, Gislason D, Gislason T, Gulsvik A, Janson C, Jögi R, Kiserud T, Norbäck D, Nyström L, Torén K, Wentzel-Larsen T, Omenaas E
"Hormone replacement therapy, body mass index and asthma in perimenopausal women: a cross sectional survey."
Thorax. 2006;61(1):34-40
PMID: 16244093

de Marco R, Marcon A, Jarvis D, Accordini S, Almar E, Bugiani M, Carolei A, Cazzoletti L, Corsico A, Gislason D, Gulsvik A, Jõgi R, Marinoni A, Martínez-Moratalla J, Pin I, Janson C, European Community Respiratory Health Survey Therapy Group
"Prognostic factors of asthma severity: a 9-year international prospective cohort study."
J Allergy Clin Immunol. 2006;117(6):1249-56
PMID: 16750983

Frostad A, Søyseth V, Andersen A, Gulsvik A
"Respiratory symptoms as predictors of all-cause mortality in an urban community: a 30-year follow-up."
J Intern Med. 2006;259(5):520-9
PMID: 16629856

Brøgger J, Steen VM, Eiken HG, Gulsvik A, Bakke P
"Genetic association between COPD and polymorphisms in TNF, ADRB2 and EPHX1."
Eur Respir J. 2006;27(4):682-8
PMID: 16585076

Johannessen A, Lehmann S, Omenaas ER, Eide GE, Bakke PS, Gulsvik A
"Post-bronchodilator spirometry reference values in adults and implications for disease management."
Am J Respir Crit Care Med. 2006;173(12):1316-25
PMID: 16556696

Gulsvik A, Gallefoss F, Dirksen A, Kinnula V, Gislason T, Janson C
"A critical evaluation of the guidelines of obstructive lung disease and their implementation."
Respir Med. 2006;100 Suppl A:S22-30
PMID: 16814539

Gulsvik A, Omenaas ER
"Heath care, management and guidelines of obstructive lung disease in the Nordic countries."
Respir Med. 2006;100 Suppl A:S1
PMID: 16822660

Forskerutdanning - dr.grad 911063:

# Tynnfibernevropati ved immunologisk sykdom

Prosjektansvarlig: **Lasse Gøransson** (gola@sir.no), Helse Stavanger HF

## Ødeleggelse av tynne nervefibre ved autoimmun sykdom

**Vi har vist at tynne nervefibre involveres i forskjellig grad ved forskjellige autoimmune sykdommer. Ved systemisk lupus erythematosus (SLE) angripes tynne nervefibre isolert, ved primært Sjøgrens syndrom som ledd i en generell nevropati hvor både tykke- og tynne nervefibre angripes og ved revmatoid artritt angripes ikke de tynne nervefibrene.**

Perifere nerver består av både tynne- og tykke nervefibre. Ved skade/sykdom i det perifere nervesystemet vil vanligvis begge typer fibre involveres, men isolert påvirkning av tynne nervefibre er beskrevet ved forskjellige medisinske tilstander.

Autoimmune sykdommer kjennetegnes av en svikt i et eller flere kontrollsystem i kroppens immunforsvar med produksjon av forskjellige autoantistoffer. Systemisk lupus erythematosus (SLE) er en autoimmun, kronisk, inflammatorisk sykdom og betegnes ofte som en ”modell” for autoimmune sykdommer.

Ved tynnfibernevropati vil pasientene vanligvis klage over ”positive” nevrologiske symptomer som brenning, svie, verk og utstrålende smerte. ”Negative” symptomer som redusert evne til å føle varme og kulde, rapporteres sjelden.

Det er nylig utviklet en immunhistokjemisk metode hvor tynne nervefibre i huden kan farges og deretter telles i hudbiopsier. Vi har brukt denne metoden til å bestemme antall tynne nervefibre i stansebiopsier fra hud hos friske forsøkspersoner og hos tre forskjellige pasientgrupper med autoimmune sykdommer, SLE, primært Sjøgrens syndrom (PSS) og revmatoid artritt (RA). Vi ønsket å undersøke om tynne nervefibre ødelegges ved enhver immunologisk sykdom eller om det er forskjell mellom ulike immunologiske sykdommer.

Avhandlingen viser at ved SLE angripes de tynne nervefibrene sannsynlig som ledd i den autoimmune sykdommen uten at de tykke nervefibrene angripes i samme grad. Dette i motsetning til PSS hvor tykke- og tynne nervefibre angripes i samme grad, og til RA hvor antall tynne nervefibre er som hos friske forsøkspersoner.

Avhandlingen konkluderer med at tynne nervefibre angripes i ulik grad ved forskjellige autoimmune sykdommer. Utfordringen videre er å finne mekanismen som fører til skade på de tynne nervefibrene for målrettet behandling.

**3 vitenskapelige artikler er publisert i 2006:**

Gøransson LG, Herigstad A, Tjensvoll AB, Harboe E, Mellgren SI, Omdal R
"Peripheral neuropathy in primary sjogren syndrome: a population-based study."
Arch Neurol. 2006;63(11):1612-5
PMID: 17101831

Gøransson LG, Brun JG, Harboe E, Mellgren SI, Omdal R
"Intraepidermal nerve fiber densities in chronic inflammatory autoimmune diseases."
Arch Neurol. 2006;63(10):1410-3
PMID: 17030656

Gøransson LG, Tjensvoll AB, Herigstad A, Mellgren SI, Omdal R
"Small-diameter nerve fiber neuropathy in systemic lupus erythematosus."
Arch Neurol. 2006;63(3):401-4
PMID: 16533967

**3 forskningspublikasjoner i 2006:**

Gøransson LG, Herigstad A, Tjensvoll AB, Brun JG, Harboe E, Mellgren SI, Omdal R.
"Small-diameter nerve fiber neuropathy in patients with autoimmune disease."
Plenary talk and abstract at the 30th Nordic Society for veterinary pathology symposium and meeting. Sandnes, Norway 16th-17th June 2006.

Gøransson LG, Herigstad A, Tjensvoll AB, Brun JG, Harboe E, Mellgren SI, Omdal R
"Small-diameter nerve fiber involvement in patients with systemic lupus erythematosus, primary Sjögrens syndrome, and rheumatoid arthritis."
P03.122.Neurology 2006;66 (Suppl 2):A163

Mellgren SI, Gøransson LG, Herigstad A, Tjensvoll AB, Harboe E, Omdal R
"Some aspects of peripheral neuropathy in primary Sjögrens syndrome"
S2.05. Neuromuscular disease symposium in honor of Peter J. Dyck, MD and Andrew G. Engel, MD. Rochester Civic Center, Rochester, Minnesota and Mayo School of Continuing Medical Education, May 4th, 2006

**1 doktorgrader er avlagt i 2006:**

Gøransson LG
"Small-diameter nerve fiber neuropathy in patients with systemic autoimmune diseases"
Oktober 2006
Hovedveileder: Roald Omdal

**1 forskningsbiobanker er tilknyttet prosjektet:**

ID: 1504 (FHI Biobankregisteret)
"Revmatisk sykdom og nervesystemet"
Ansvarlig institusjon: Helse Stavanger HF
Ansvarshavende: Omdal R
Etablert i 2002

Forskerutdanning - dr.grad 911257:

# Primære lymfomer i sentralnervesystemet i Norge

Prosjektansvarlig: **Ingfrid Salvesen Haldorsen** (isha@helse-bergen.no), Helse Bergen HF
Prosjektet er tilknyttet Nasjonal strategi for kreftområdet i Nasjonal helseplan.

---

**Primært lymfom i sentralnervesystemet er en type hjernesvulst som er rapportert å stige i mange land.**
**- I Norge har vi påvist en tendens til at denne kreftformen øker i perioden 1989-1998, og vi er spent på om denne økningen fortsetter, sier prosjektleder Ingfrid S. Haldorsen ved Radiologisk avdeling, Haukeland Sykehus.**

Det er rapportert om en økende forekomst av primært lymfom i sentralnervesystemet (PCNSL) i mange land. Denne økningen er delvis forårsaket av AIDS-epidemien idet AIDS-pasienter har en overhyppighet av PCNSL. Hyppigheten av PCNSL blant pasienter uten AIDS øker også i flere land. - I Norge har vi påvist en økende trend hos pasienter uten AIDS i tidsrommet 1989-1998 (1). Det ble gjennomsnittlig diagnostisert 1,34 nye tilfeller per million innbyggere i Norge i aktuelle tiårsperiode. De vanligste symptomene ved PCNSL er personlighetsforandringer, nevrologiske utfall, hodepine, svimmelhet, synsforstyrrelser og epilepsi. Svulsten er svært ondartet med en forventet overlevelse på bare 2-3 måneder hos ubehandlete pasienter. I materialet fra Norge fra 1989-1998 var halvparten av pasientene i live 22 måneder etter diagnosetidspunktet og kun 23 % i live 5 år etter diagnosetidspunktet (1). Leveutsiktene var best hos pasienter under 60 år og hos pasienter med god almentilstand på diagnosetidspunktet. Strålebehandling og/eller behandling med cellegift gav betydelig forlenget overlevelse.

PCNSL kan være vanskelig å påvise fordi symptomene kan være uspesifikke. Dessuten er CT- og MR-forandringer ved PCNSL ikke alltid typiske, og diagnosen kan derfor være vanskelig å påvise billedmessig. - I et arbeid som omfatter diagnostisk forsinkelse ved PCNSL i 1989-1998 har vi påvist en betydelig forsinket diagnostikk av PCNSL i Norge (2). Når sykdommen debuterte med personlighetsforandringer eller synsforstyrrelser eller når første radiologiske undersøkelse av hjernen ikke gav mistanke om svulst, var forsinkelsen særlig uttalt.

Den videre delen av prosjektet omfatter alle pasienter i Norge som er meldt til Kreftregisteret i perioden 1989-2003 med diagnosen primært lymfom i sentralnervesystemet. - Vi er i gang med en regranskning av alle tilgjengelige radiologiske undersøkelser med tanke på en bedret kartlegging av radiologiske forandringer hos disse pasientene. Alt tilgjengelig histologisk materiale på disse pasientene er revidert i samarbeid med nevropatologer ved Haukeland Universitetssykehus og Rikshospitalet. Etter gjennomgang av pasientjournalene, analyseres tidstrender m.h.t. forekomst, kliniske særtrekk, histopatologiske særtrekk og overlevelse ved PCNSL i Norge aktuelle 15-årsperiode. - Vi er spesielt spent på om tidligere påviste trend til økende forekomst fortsetter. De diagnostiske hjelpemidler innen radiologi er stadig forbedret i aktuelle periode og nye behandlingsregimer ved PCNSL er rapportert bedrer overlevelsen. Vi ønsker derfor å undersøke om den diagnostiske prosess samt overlevelse er forbedret i siste del av 15-årsperioden, avslutter Haldorsen.

Referanseliste:

1. Haldorsen IS, Aarseth JH, Hollender A, Larsen JL, Espeland A, Mella O. Incidence, clinical features, treatment and outcome of primary central nervous system lymphoma in Norway. Acta Oncol 2004;43:520-9.
2. Haldorsen IS, Espeland A, Larsen JL, Mella O. Diagnostic delay in primary central nervous system lymphoma. Acta Oncol 2005;44:728-34.

**1 forskningsbiobanker er tilknyttet prosjektet:**

ID: 467 (FHI Biobankregisteret)
"Primære lymfomer i sentralnervesystemet.. Tilknyttet prosjekt: Primære lymfomer i sentralnervesystemet: nevroradiologisk diagnostikk i Norge."
Ansvarlig institusjon: Helse Bergen HF
Ansvarshavende: Krossnes, Bård Kronen
Etablert i Før 1990

Forskerutdanning - dr.grad 911263:

# Anafylaktiske reaksjoner under anestesi

Prosjektansvarlig: **Torkel Harboe** (harb@helse-bergen.no), Helse Bergen HF

**Anafylaktisk sjokk er en sjelden men fryktet komplikasjon til narkose. Det oppstår 70-80 slike reaksjoner under narkose i Norge hvert år, og mortaliteten er i litteraturen anslått til 3-6 %. Prosjektet "Anafylaktiske reaksjoner under anestesi" omhandler etiologi, epidemiologi og diagnostiske metoder innenfor dette feltet.**

Anafylaksi under generell anestesi forårsakes i mange land hyppigst av perifert virkende muskelrelakserende midler (NMBA). Reaksjonene oppstår gjerne hos pasienter som ikke tidligere har vært eksponert for NMBA. Hos disse pasientene finnes IgE som binder NMBA via epitoper som består av substituerte ammoniumioner, og dette er kjemiske strukturene som forekommer i en rekke vanlige medikamenter og kjemikalier. Det har derfor vært antatt at den primære sensibiliseringen i mange tilfeller kan ha oppstått i kontakt med andre substanser enn NMBA, men med kjemisk strukturell likhet som forårsaker kryss-sensitivitet.

Tilfeller av NMBA-allergi har vært rapportert med svært ulik frekvens fra land til land. I Norge hvor anafylaksi under generell anestesi rapporteres med relativt høy frekvens (~ 1:5000), har NMBA blitt påvist som utløsende substans i 93 % av tilfellene hvor relevant allergi var detekterbar. I Sverige er anafylaksi under generell anestesi langt sjeldnere(som eksempel var det registrert tre anafylaktiske reaksjoner overfor rokuroniumbromid etter ~250 000 eksponeringer med medikamentet). Mellom Norge og Sverige har det også blitt funnet signifikant forskjell i prevalensen av IgE mot suksametonium og mot morfin og folkodin (substanser som også bærer substituerte ammoniumion-epitoper). Spesifikke IgE som binder disse medikamentene forekommer hos 0,4 – 6 % i den norske populasjoner men er fraværende i den svenske. Folkodin har vært omsatt reseptfritt i Norge siden 1966 mens det ikke har vært tilgjengelig i Sverige.

Prosjektet "Anafylaktiske reaksjoner under anestesi" har i 2006 gjennomført en randomisert klinisk studie over folkodins innvirkning på IgE produksjonen hos pasienter med allergi overfor perifert virkende muskelrelakserende midler. Denne studien følger opp vår tidligere publiserte pilotstudie, Florvaag E et al. Allergy 2006;61:49-55. Forskningsresultatene fra studien er meddelt Statens legemiddelverk og vil bli publisert i 2007.

**2 vitenskapelige artikler er publisert i 2006:**

Harboe T, Benson MD, Oi H, Softeland E, Bjorge L, Guttormsen AB
"Cardiopulmonary distress during obstetrical anaesthesia: attempts to diagnose amniotic fluid embolism in a case series of suspected allergic anaphylaxis."
Acta Anaesthesiol Scand. 2006;50(3):324-30
PMID: 16480466

Florvaag E, Johansson SG, Oman H, Harboe T, Nopp A
"Pholcodine stimulates a dramatic increase of IgE in IgE-sensitized individuals. A pilot study."
Allergy. 2006;61(1):49-55
PMID: 16364156

**1 forskningsbiobanker er tilknyttet prosjektet:**

ID: 1361 (FHI Biobankregisteret)
"Spesifikke IgE-antistoff hos pasienter med allergisk anafylaksi overfor perifert virkende muskelrelakserende midler."
Ansvarlig institusjon: Helse Bergen HF
Ansvarshavende: Florvaag E
Etablert i 2006

Strategiske midler - forskningsprogram 911253:

# Angst hos barn og voksne. Kartlegging og behandling.

Prosjektansvarlig: **Odd Havik** (Odd.Havik@psykp.uib.no), Universitetet i Bergen
Prosjektet er tilknyttet Opptrappingsplanen for psykisk helse i Nasjonal helseplan.

## Nettverksprosjekt for behandling av angst hos barn og voksne

**Studier fra spesialiserte forskningsmiljøer har vist at kognitiv atferdsterapi er effektivt ved angst. - Men virker det like bra på de pasientene vi møter i klinikken? spør overlege dr.med. Einar Heiervang, Haukeland Universitetssykehus, og professor Odd Havik, Psykologisk Fakultet, Universitetet i Bergen.**

De to er prosjektledere for det første store nettverksprosjektet i Helse Vest sin nye satsing på behandlingsforskning i psykiatrien.

Angst er en folkesykdom, som ofte starter i oppveksten. Dessverre går ikke problemene over av seg selv, slik man trodde tidligere. De kan føre til sosial isolasjon, rusproblemer, og er en svært hyppig årsak til yrkesmessig uførhet. Prognosen uten behandling viser seg å være like alvorlig for angstlidelser som for andre psykiske vansker som for eksempel depresjon.

De to prosjektlederne mener det mangler kunnskap om angstproblemer både i befolkningen og hos fagpersoner. Ofte blir disse pasientene ikke henvist videre fra allmennlegene, og heller ikke prioritert av spesialisthelsetjenesten.

Angst kan vise seg på mange måter. Det kan være en lammende bekymring for fremtiden, egen helse eller for nye situasjoner. Det kan også være frykt for andre mennesker, for kritikk, eller for å omgås andre sosialt. Andre har mer dramatiske symptomer med anfall hvor de føler de ikke får puste, og at de holder på å dø.

Poliklinikker fra alle helseforetakene i regionen deltar nå i prosjektet som startet i 2006 og skal gå i 5 år fremover. Nærmere 50 behandlere har til nå gjennomgått opplæring i diagnostikk og behandling av angstlidelser.

I voksendelen av prosjektet skal et selvhjelpsprogram over internett sammenlignes med individualterapi på poliklinikken. Kanskje kan slik selvhjelp være nok for mange, sier professor Havik. De trenger da ikke defineres som pasienter, men får hjelp til å trene på de riktige tingene.

I barnedelen av prosjektet sammenligner man gruppebehandling med individuell behandling for barn og ungdom mellom 8 og 15 år. Foreldre trekkes aktivt inn i behandlingen, som foregår ukentlig over 10 uker. Programmet som prøves ut kalles FRIENDS, og er utviklet i Australia. Det er tilpasset barn/ungdom, og de må øve hjemme på de situasjonene de er redde for. Men det skal samtidig være morsomt, sier Heiervang, både for barna og behandlerne.

Pilotfasen for studien er planlagt å starte våren 2007, med hovedfasen over 2 år fra høsten 2007. Flere hundre pasienter vil inngå i studien, både på barne- og voksensiden. For å få dette til er det en stor forskergruppe knyttet til prosjektet, som bidrar til planlegging, opplæring, kontroll av terapier, analysering og publisering av resultatene. Man har så langt tre stipendiater finansiert etter søknad utenom bevilgningen for prosjektet.

Forskningsprosjekt 911115:

# Mikrometastaser til vaktpost-lymfeknuter ved tykktarmskreft

Prosjektansvarlig: **Reino Heikkilä** (here@sir.no), Helse Stavanger HF
Prosjektet er tilknyttet Nasjonal strategi for kreftområdet i Nasjonal helseplan.

## Bedre diagnostikk ved tykktarmskreft

**Pasienter som er operert for tykktarmskreft vil kunne ha nytte av tilleggsbehandling (adjuvant) med cellegift dersom det foreligger spredning til lymfeknuter i operasjonspreparatet. Vi ønsker å forbedre metodene for å påvise slik spredning for i større grad å kunne gi rett behandling til rett pasient.**

### Tykktarmskreft og spredning.

Når pasienter med tykktarmskreft er operert sjekkes lymfeknutene i operasjonspreparatet rutinemessig for eventuell spredning. Gruppen av pasienter som har spredning til disse (regionale) lymfeknutene har en påvist overlevelsesgevinst av adjuvant cellegiftbehandling, mens en i gruppen uten spredning ikke har kunnet påvise noen slik gevinst. Likevel vil omlag 30% av pasientene i denne gruppen få tilbakefall av sykdommen. Vi ønsker å forbedre mulighetene for å forutsi tilbakefall ved å ta i bruk en ny, mer sensitiv teknologi for å påvise sub-mikroskopisk spredning (mikrometastaser) til regionale lymfeknuter. Dersom vi lykkes med dette kan vi identifisere en ny gruppe pasienter som kan ha gevinst av adjuvant behandling.

### Vaktpostlymfeknuter.

Mange kreftformer spres primært via lymfesystemet. Lymfeknutene som først mottar lymfedrenasje fra en svulst kalles vaktpostlymfeknuter fordi det er disse som først mottar kreftceller som spres fra svulsten. Det kan derfor være viktig å lokalisere og analysere disse lymfeknutene spesielt for eventuell spredning. Dette blir i dag gjort ved en del kreftoperasjoner, spesielt ved brystkreft. Ved tarmkreft har en slik teknologi bare så vidt blitt tatt i bruk i forskningssammenheng.

Vi har etablert en teknikk for å lokalisere vaktpostlymfeknuter i operasjonspreparatet ved tykktarmskreft. Til nå har metoden fortløpende vært benyttet på 172 pasienter, med vellykket påvisning av vaktpostlymfeknuter i 164 (95 %) av tilfellene. Innsamlingen av biologisk materiale fortsetter i 2007.

### Påvisning av mikrometastaser.

Vaktpostlymfeknutene deles i to. Den ene halvdelen går til rutineanalyse og immunhistokjemisk analyse. Den andre halvdelen fryses ned for senere analyse med molekylærbiologiske teknikker for påvisning av mikrometastaser. Teknikkene som er tatt i bruk og delvis videreutviklet i vårt laboratorium baserer seg på å påvise enten epitelspesifikke mRNA molekyler eller kreftspesifikke mutasjoner i vaktpostlymfeknutene. Det er avgjørende at mRNA markørenes konsentrasjon er lav i normale lymfeknuter og høy i kreftcellene. Vi har identifisert tre gode markører; CK20, MUC2 og GISP. De to første er godt karakteriserte gen som også tidligere har vært brukt til å påvise spredning. GISP er et hittil ukjent gen som er spesifikt uttrykt i tarmepitel. Lokalisasjon og funksjon av dette vil bli karakterisert nærmere. De valgte mRNA markørene kvantiteres med real-time RT-PCR og mengden uttrykkes relativt til to valgte, stabilt uttrykte referansegen.

Vi publiserte i 2006 en artikkel som omhandlet grunnleggende problemer knyttet til optimalisering og kvalitetssikring av slik kvantitering. Disse funnene har relevans for denne type kvantitering generelt, ikke bare i vårt assay. Med den etablerte optimaliseringen er vi i stand til å påvise ned til 10 tumorceller blant 10 millioner lymfocytter.

Så langt er markørtranskripter analysert fra de første 100 pasientene og fra 53 lymfeknuter fra pasienter som opereres for godartede tarmlidelser. Dette arbeidet fortsetter i 2007 og vil bli sammenholdt med planlagte immunhistokjemiske undersøkelser.

**1 vitenskapelige artikler er publisert i 2006:**

Nordgård O, Kvaløy JT, Farmen RK, Heikkilä R
"Error propagation in relative real-time reverse transcription polymerase chain reaction quantification models: the balance between accuracy and precision."
Anal Biochem. 2006;356(2):182-93
PMID: 16899212

**1 forskningsbiobanker er tilknyttet prosjektet:**

ID: 1510 (FHI Biobankregisteret)
"Tykktarmskreft"
Ansvarlig institusjon: Helse Stavanger HF
Ansvarshavende: Heikkilä R
Etablert i 2004

Forskerutdanning - dr.grad 911065:

# Klinisk, radiologisk og nevropsykologisk evidens for at intrakraniale araknoidale cyster bør opereres

Prosjektansvarlig: **Christian Andre Helland** (chhe@helse-bergen.no), Helse Bergen HF

## Araknoidale cyster – Fra kirurgisk tilstand til genetisk sykdom?

**Araknoidale cyster er godartede, medfødte misdannelser i en av hjernehinnene (araknoidea), hvor en splitting av hinnen gir opphav til et hulrom (cyste) som inneholder væske under trykk. Hvorfor slike cyster oppstår, hvordan de oppfører seg over tid, og hvordan omgivende hjernevevs funksjon endres som følge av cysten, er uavklarte spørsmål.**

Araknoidale cyster er godartede, medfødte misdannelser i en av hjernehinnene, den såkalte spindelvevshinnen (araknoidea), hvor en splitting av hinnen gir opphav til et hulrom (cyste) som inneholder væske under trykk. De kan opptre både intrakranialt (hyppigst) og i relasjon til ryggmargen. Hyppigst forekommer de i spalten mellom pannelapp og tinninglapp i midtre skallegrop. Cysten komprimerer omgivende hjernevev, og avhengig av hvor cysten ligger gir dette ulike symptomer hos pasientene. De vanligste symptomene er hodepine, epilepsi og kvalme/svimmelhet, men cystene kan også gi forstyrrelser i hjernens tankevirksomhet, såkalt kognitive forstyrrelser. Disse kan det være vanskeligere å finne, med mindre man leter spesielt etter dem med nevropsykologiske undersøkelser. Vanlige kriterier for kirurgisk behandling (dekompresjon) av slike cyster er ikke alltid anvendbare på denne pasientgruppen. Det hersker fortsatt uenighet nasjonalt og internasjonalt om i hvilken grad slike pasienter skal opereres og eventuelt hvordan dette bør gjøres. Hvorfor slike cyster oppstår, om de endrer seg over tid (vokser eller minker), og om funksjonsforandringene i hjernen er varige, eller bedres etter fjerning av cysten, er heller ikke belyst i særlig grad.

Vi benytter en kombinasjon av vanlige undersøkelser (klinisk undersøkelse og CT/MR-undersøkelser av hjernen), og funksjonelle undersøkelser (nevropsykologiske tester, funksjonelle MRI-undersøkelser) i utredningen av og indikasjonsstilling for kirurgi hos disse pasientene. Dette gjentar vi ved senere kontroller for å sammenlikne, og se om det foreligger en postoperativ endring. Tidligere har vi undersøkt grupper av disse pasientene i forhold til noen funksjoner av hjernen. Vi holder nå på med å kartlegge langtidsresultater etter kirurgisk behandling (kliniske og radiologiske, men også pasientenes egenopplevde resultater etter behandling), samtidig som vi forsøker å få en grundigere forståelse av de forandringer i hjernens funksjon som cystene medfører (og hvordan funksjonsforandringene endrer seg etter behandling). Foreløpige resultater er gode. En meget stor andel av pasientene blir enten kvitt sine plager, eller har meget beskjedne symptomer etter operasjonen. De funksjonelle forandringene i hjernen bedres også hos en meget stor andel av pasientene, tydende på at cysten ikke lager varige strukturforandringer i hjernevevet, men bare nedsetter funksjonen i de aktuelle hjerneavsnitt midlertidig. Svært viktig er det også at ingen av pasientene får alvorlige bivirkninger av behandlingen. Vi undersøker også hvilken rolle trykket inne i cystene spiller for pasientenes kliniske plager.

Videre undersøker vi vevsprøver fra cysten for å prøve å finne ut hvorfor cystene oppstår (om det er gener som styrer utviklingen av cysten), og om det er spesielle kjemiske strukturer i cysteveggen (proteiner som transporterer væske) som kan forklare hvorledes cystene fylles med væske under trykk.

Raeder MB, Helland CA, Hugdahl K, Wester K. Arachnoid cysts cause cognitive deficits that improve after surgery. Neurology 2005

**2 vitenskapelige artikler er publisert i 2006:**

Helland CA, Wester K
"Intracystic pressure in patients with temporal arachnoid cysts. A prospective study of pre-operative complaints and post-operative outcome."

J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2006
PMID: 17158556

Helland CA, Wester K
"Arachnoid cysts in adults: long-term follow-up of patients treated with internal shunts to the subdural compartment."
Surg Neurol. 2006;66(1):56-61; discussion 61
PMID: 16793443

**2 forskningspublikasjoner i 2006:**

Helland CA, Wester K
"A population-based study of intracranial arachnoid cysts: clinical and neuroirnaging outcomes following surgical cyst decompression in children"
JOURNAL OF NEUROSURGERY 105 (5): 385-390 Suppl. S, NOV 2006

Helland CA, Wester K
"Pressure and symptoms in patients with intracranial, temporal, arachnoid cysts"
Scandinavian Neurosurgical Society 2006, Copenhagen (Konferanse)

Forskerutdanning - dr.grad 911155:

# Kardiopulmonal funksjon hos barn og unge voksne med hypertrofisk kardiomyopati

Prosjektansvarlig: **Asle Hirth** (ahir@helse-bergen.no), Helse Bergen HF

## Ny teknologi i oppfylginga av pasientar med medfødd hjartefeil

**I Noreg vert det årleg fødd mellom 500 og 600 born med medfødd hjartefeil. Grunna framsteg innan kirurgi og intensivmedisin vil meir enn 85 % av desse borna nå vaksen alder.**

Populasjonen av vaksne med medfødt hjartefeil er i kraftig vekst og representerer på mange måtar ei "ny" pasientgruppe. Særleg gjeld dette vaksne med kompliserte, medfødde hjartefeil, der dei fleste tidlegare døydde i spedbarns alder.

Haukeland Universitetssjukehus er eitt av to senter i Noreg med kompetanse innan medfødde hjartefeil hjå vaksne. Nasjonalt og internasjonalt samarbeid er avgjerande innan dette feltet då antal pasientar på kvart senter oftast er for lite til å utvikle og oppretthalde høg kompetanse. Dette gjeld både i klinisk og forskingsmessig samanheng. Omlag 5% av alle med medfødd hjartefeil har transposisjon av dei store arteriane (TGA). Ved denne tilstanden har aorta eller hovudpulsåra bytta plass med lungepulsåra. Fram til ca 1990-1995 vart dette reparert med intra-atrial switch. Denne operasjonen medfører at høgre hjartekammer, som vanlegvis forsyner lungene med blod, må forsyne kroppen (systemsirkulasjonen) med blod. Sidan blodtrykket i kroppen er mykje høgare enn i lungene, må høgre hjartekammer pumpe mot eit mykje høgare trykk enn det den var tiltenkt frå naturen si side. Det fører til at høgre hjartekammer veks (hypertrofi) og etterkvart utviklar hjartesvikt.
I perioden august 2005 til august 2006 vart alle polikliniske TGA pasientar ved University Hospital Birmingham, Queen Elizabeth Hospital, forespurt om å delta i ein prospektiv studie som inkluderte ultralydundersøking av hjertet, lungefunksjonsmåling og belastningstesting på tredemølle. Ei undergruppe fekk også utført MR av hjertet. I alt 48 pasientar og 20 kontrollar vart inkludert i studien og er dermed ein av dei største i sitt slag i verda.

Ein har no starta analysane av alle data. Ein tek sikte på tre delprosjekt. Det først vil omfatte alle kontrollpersonane der fokus vil vera på metodane som er brukt i studien. Det er brukt avansert ultralydsteknologi som vil bli samanlikna med avansert MR teknologi. Eit viktig moment med studien er å sjå på den kliniske nytten av desse metodane. Nokre av metodane som er brukt er så tidkrevjande at det er vanskeleg å tenkje seg at dei kan brukast i ein travel klinisk kvardag. Vår hypotese er at dei nyaste, mindre tidkrevjande metodane er like gode og kanskje betre enn det som har vore brukt i studiar tidlegare. Delprosjekt to ser på ei undergruppe av TGA av pasientar som gjennomgjekk MR av hjarte. Siste delprosjekt i denne studien omfattar alle TGA pasientane og fokuserer på den kliniske nytten av moderne ultralydsteknologi i den rutinemessige oppfylginga av denne pasientgruppa. Vi vil sjå på korrelasjonen mellom ultralydsfunn og prestasjon ved belastningstesting.

Samandrag: Vaksne med medfødd hjartefeil er ei utfordrande pasientgruppe i sterk vekst. Vårt prosjekt evaluerer nye undersøkingsmetodars kliniske nytte i den rutinemessige oppfylginga av desse pasientane. Det å kunne påvise endring/forverring i hjartefunksjon på eit tidleg tidspunkt vil ha stor betyding for den medisinske behandlinga og framtidsutsiktene for desse pasientane.

Prosessmidler 970002:

# Pexy vs. No Pexy in Abdominal Surgery for Full Thickness Rectal Prolapse in Adults

Prosjektansvarlig: **Roberto Bergamaschi** (anne.randi.solheim@helse-forde.no), Helse Førde HF

**Pexy mot ingen Pexy i bukkirugi for full tykkelse endetarmsfremfall for voksne: En randomisert kontrollert studie.**

**Bakgrunn og problemstilling.** Tilbakefallsraten etter bukkirurgi for full tykkelse endetarmsfall er framleis ukjent. Ein ny Cochrane database systematisk oversikt kunne ikkje samle nok informasjon til å vise tilbakefallsratene etter bukkirurgi for full tykkelse endetarmsfall. I prosedyrer der endetarmfiksering er brukt er tilbakefallsratene mellom 0-15 %. Når berre mobilisering blir brukt er tilbakefallsratene mellom 9-15 %. Pasientar som gjennomgår fremre reseksjon utan fiksering til halebeinet utviklar tilbakefall i 9 % av tilfella. På den andre sida er tilbakefallsraten mellom 0 -7 % når fikseringen er gjort med eller utan reseksjon. Val av behandlingsmåte i bukkirurgi for full tykkelse endetarmsfall er for øyeblikket avhengig av kirurgens egne preferansar.

**Målsetning.** Formålet er å samanlikne tilbakefallsraten på operasjonar med fiksering til sacrum mot operasjonar utan slik fiksering. Det er kjent at endetarmmobiliseringen er del av alle bukkirurgi prosedyrar ved behandling av endetarmsfall. Med denne randomiserte kontrollerte studien søkjer vi heller å motbevise, enn å bekrefte hypotesen om at fikseringen til sacrum er naudsynt for å minske tilbakefall.

**Metodar.** Studieplanen er ein randomisert kontrollert prøve. Koordineringsenteret skal gi deltakande kirurgar pasient - og randomiseringsnummer. Randomisering bør bli gitt før det kirurgisk inngrepet. Detaljer om randomiseringen skal være dei same som ved CONSORT beretningane. Vi har laga ein før RCT meta-analyse av individuelle pasient data for å regne ut RCT prøvestørrelsen. Inngrep og oppfølging data blei samla inn frå sjukehus som hadde gjort mer enn 10 inngrep på vaksne pasientar. 92 sykehus fra 27 land blei inkludert i studien, og 16 sjukehus ble enige om å bidra med data om til saman 643 pasientar. Tilbakefallsratene etter 1, 5 og 10-år var henholdsvis 0,7%, 4.8% og 28.9%. Den årlige tilbakefallsraten varierte frå etter 1 år; 0 % til 5.9 %, etter 5-år; 0 % til 39.3 %, og etter 10-år fra 5.7 % til 84.5 %. Prøvestørrelsen til ein 5-års studie (2-års inkluderingstid og minimum 3-års oppfølging) basert på ein 15 % forventet forskjell i dei samla tilbakefallsratene mellom dei to teknikkane, type I feil (alpha)=0.05 med studiens styrke=80 %, gir eit resultat på 251 pasientar.

**Gjennomføring.** Namn og adresse lister som var skaffa frå fleire internasjonale kirurgiske selskap blei brukt for å invitere kirurgar til å delta i studien. Det er obligatorisk at kirurgane skal signere ei kontrakt avtale før deltaking i studien. Dersom kirurgen ikkje er i Norge må ham selv skaffe etisk komitetillatelse i landet hans. Når kirurgen får ein pasient som vil bli inkludert i studien, vil han få randomiseringsnummer frå koordineringssenteret innan 24 timer. Ein altomfattande pasient data-skjema, og retningsliner for å fylle det ut blir skaffa til kirurgane med hensikt til data innsamling. Data skjemaene blir så sendt til koordineringssenteret i regelmessige tidsintervaller, 30 dagar etter inngrepet og etter eitt års oppfølgingsperiode.

**Nytteverdi.** Om det viser seg at pexy er ikkje naudsynt for å kontrollere tilbakefallsrater, er det mulig å minske komplikasjonsrater fordi addisjon av fikseringen til sacrum har nokre ulemper som: lengre operasjonstid, implantasjon av fremmedmateriell (nett, sting eller stifte), potensielle blødingar frå sakral vener, og potensielle pre-sakral plexus nerveskadar.

**Status.** 108 kirurgar frå 50 land har signert kontrakt. Det er inkludert 189 pasientar.

Forskerutdanning - dr.grad 910004:

# POST-TIPS. Langtidseffekt av VUP-forkortelse i TIPS-studien.

Prosjektansvarlig: **Inge Joa** (ijo@sir.no), Helse Stavanger HF
Prosjektet er tilknyttet Opptrappingsplanen for psykisk helse i Nasjonal helseplan.

## Informasjonskampanjer og tidlig oppdagelse av psykose

**Studien undersøker betydningen av å bruke informasjonskampanjer rettet mot den generelle befolking og mot lærere, helsepersonell der hensikten var å forkorte tid av ubehandlet psykose.**

Forsking har vist en sammenheng mellom kort varighet av ubehandlet psykose (VUP) og resultat (outcome). Bare én studie (TIPS) har i et kvasi-eksperimentelt studie redusert VUP, og vist en effekt av tidlig intervensjon på "outcome".

I TIPS studien (1997-2000) bestod eksperimentdesignet for tidlig intervensjon av to faktorer: 1) intensive informasjonskampanjer om tidlige tegn på psykose rettet mot den generelle befolking, lærere og førstelinjetjenesten, og 2) opprettelse av lavterskel oppdagelsesteam. Rogaland fylke var eksperimentfylke, Ullevål sektor, Oslo og Roskilde, Danmark var kontrollsektorer for sammenligning av VUP, symptomer og forløp.

- *Hensikt*: I TIPS 2 undersøker vi effekten på VUP og klinisk status ved inntak, når vi reduserer intensiteten av informasjonskampanjene i eksperimentsektoren, men opprettholder oppdagelsesteamet.
- *Design*: Studiet er et historisk kontroll design.
- *Setting*: Vi har inkludert to konsekutive pasientkohorter med DSM -IV første episode ikke-organisk, ikke-affektiv psykose diagnose som kom til behandling i studiesektoren (Sør-Rogaland). Det første utvalget består av pasienter inkludert i perioden 1.ste januar 1997-31.desember 2000, der en hadde intensive informasjonskampanjer om psykosesymptomer. Det andre utvalget består av pasienter inkludert i tiden 1.ste januar 2002 - 30. juni 2004, der man ikke hadde omfattende informasjonsvirksomhet.
- *Intervensjon*: Begge utvalgene ble tilbud et likelydende utrednings og behandlingsprogram for første-episode psykose.
- *Resultat*: Vi har inkludert 183 pasienter. 108 i det føste pasientutvalget (1997-2000), og 75 pasienter i det andre utvalget (2002-2004). Data og funn for disse sammenligningene er nå til publikasjon i internasjonale tidsskrift.

Videre vil studien rapportere på endringer i henvisningsmønstre til Oppdagelsesteamet mellom de to periodene, samt at en vil rapportere for et års forløp for de to utvalgene. TIPS 2 Studien er godkjent av REK for videre inklusjon av pasienter ut 2007.

**1 vitenskapelige artikler er publisert i 2006:**

Melle I, Johannesen JO, Friis S, Haahr U, Joa I, Larsen TK, Opjordsmoen S, Rund BR, Simonsen E, Vaglum P, McGlashan T
"Early detection of the first episode of schizophrenia and suicidal behavior."
Am J Psychiatry. 2006;163(5):800-4
PMID: 16648319

**3 forskningspublikasjoner i 2006:**

Joa I.
"Abstract; TIPS II. Is intensive Information Campaigns an important Component in early detection of first episode psychosis and for the reduction of DUP?"
Schizoprenia Research. vol. 70 nr 1

Joa I., Johannessen J. O., Auestad B., Friis S., McGlashan T., Melle I., Opjordsmoen S.

"2006 Abstract:The importance of public education campaigns for early detection in first episode psychosis."
Acta Psychiatrica Scandinavia, Supplementum. Vol 114. nr 431. s. 29

Joa I.
"2006, 24- 26 may. Oral abstract: Early recognition and intervention, a key component in the success in the treatment of schizophrenia."
14th International Conference on Health Promoting Hospitals, Palanga, Lithuania

Strategiske midler - spesielle satsinger 911245:

# Indigo-prosjektet - TIPS

Prosjektansvarlig: **Jan Olav Johannessen** (jojo@sir.no), Helse Stavanger HF
Prosjektet er tilknyttet Opptrappingsplanen for psykisk helse i Nasjonal helseplan.

---

## "INDIGO" (IStudie på Diskriminering og Stigma ved Schizofreni)

**Stavanger Universitetsjukehus, psykiatrisk klinikk, ved TIPS (tidlig oppdagelse av psykose) deltar i 2006 i en internasjonal studie som ser på opplevelse av diskriminering og stigma (at man føler seg "merket") hos brukere som har en schizofrenilidelse.**

INDIGO Studien ledes av Dr. Graham Thornicroft, Health Service Research Department, Institute of Psychiatry, King's College London, England. 25 Pasienter fra klinikkens opptaksområde, som har eller har hatt en psykoselidelse av typen schizofreni, har gjennomgått et intervju, DISC Scale; på ca 30 minutter. Intervjuet er oversatt fra engelsk til norsk. I intervjuet spør man om den det gjelder, har opplevd spesielle problemer som følge av det å ha en psykiatrisk diagnose. Undersøkelsen er godkjent av Regional etisk komite. Lokal ansvarlig for prosjektet er sjeflege Jan Olav Johannessen.

Studie design: et "cross-sectional" der deltakerne blir spurt om deres opplevelse av stigma og diskriminering ved et gitt tidspunkt. Data er samlet inn fra brukere ved 29 siter i 28 land.

Følgende land deltar i studien: Østerrike, Belgia, Brasil, Bulgaria, Canada, Kypros, England, Finland, Frankrige, Tyskland, Hellas, Ungarn, India. Italia (Verona), Italia (Brescia), Lithauen, Malaysia, Nederland, Norge. Polen, Portugal, Romania, Slovakia, Slovenia, Spania, Sveits, Tajikistan, Tyrkia, USA.

Resultat/Fremdrift: Data er nå samlet inn og er under statistisk bearbeiding. SUS, psykiatrisk klinikk har deltatt på gjennomføring av møter internasjonalt for evaluering av intervjuguiden og fremdrift i studien. Videre er medarbeidere fra SUS, psykiatrisk klinikk invitert med til å skrive artikler i 2007 fra studien.

Strategiske midler 911313:

# Regionalt forskningsnettverk - psykose

Prosjektansvarlig: **Jan Olav Johannessen** (jojo@sus.no), Helse Stavanger HF
Prosjektet er tilknyttet Opptrappingsplanen for psykisk helse i Nasjonal helseplan.

## Regionalt forskningsnettverk for forskning innen psykose

**Med utgangspunkt i "Forskningsprogram for psykiatri og psykisk helse" (15.12.04) har Det regionale samarbeidsorganet besluttet å bevilge midler til opprettelse av et forskningsnettverk for klinisk psykoseforskning. Dette forankres i Helse Stavanger**

Senteret er pr 15. januar 2007 under etablering og de første møtene i nettverket har blitt avholdt.

Funksjon: Det regionale forskningsnettverket for forskning innen psykose skal stimulere til kompetanseheving, kvalitetssikring og utvikling av klinisk forsking i Helse Vest omkring psykoselidelsene. Kjerneområdet for nettverket vil være klinisk forskning med fokus mot Tidlig diagnostikk og intervensjon ved disse tilstander. Nettverket vil være viktige i det å utvikle videre forskning innen området primær og sekundær forebygging av psykose, herunder både utvikling av nye metoder. I regi av forskningsnettverket vil det bli initiert prospektive forløpstudier av voksne pasienter som får diagnostisert en førstegangspsykose i helseregionen. ( pr 01.11.06. er det inne 3 søknader til det regionale samarbeidsorgan om tildeling av midler til slike prosjekt)

Forskningsnettverket vil utarbeide en instrumentpakke til bruk for systematisk kvalitetssikring av behandling av psykoselidelser. Det vil være et mål å tilby helseforetakene en kunnskapsbase for å etablere lokale tilbud for tidlig oppdagelse av psykose; herunder opplæring i bruk av kliniske og forskningsrelaterte intervjuer, men også kunnskap knyttet til forhold rundt det å etablere en helsetjeneste med vekt på tidlig oppdagelse, og derigjennom sikre regional kompetanseoppbygging og spredning av kompetanse.

Fungere som et senter hvor kolleger kan søke råd og veiledning i forbindelse med forskningsmessige problemstillinger knyttet opp mot tidlig oppdagelse av psykose. Et regionalt forskningsnettverk vil kunne bidra med deltakelse i undervisning, både i grunnutdanning, videreutdanning og eventuelt etterutdanning.

Forskerutdanning - postdoc 911272:

# Fetal size and growth

Prosjektansvarlig: **Synnøve Lian Johnsen** (sljo@helse-bergen.no), Helse Bergen HF
Prosjektet er tilknyttet Kvinnehelsestrategi i Nasjonal helseplan.

## Fosterstørrelse og vekst

**For å kunne overvåke fosterets utvikling trenger vi mest mulig konsis informasjon om svangerskapets alder og fosterets størrelse. Målsettingen med dette prosjektet er å kartlegge ulike sider ved fosterets vekstmønster og svangerskapslengde, samt å utvikle bedre diagnostiske metoder til klinisk bruk i svangerskapsomsorgen.**

Prediksjon av termin, testing av nye referansetabeller:
Informasjon om svangerskapets alder er viktig i forhold til vurdering av vekst, prematuritet, termin og overtid. I 2004 publiserte vi nye referanseverdier for aldersbestemmelse av fosteret basert på ultralydmåling av fosterets hodeomkrets (HC)og biparietal diameter (BPD) i andre trimester. Vi fant da at HC var mindre påvirkelig av maternelle og føtale faktorer enn BPD. Flere studier har vist at aldersbestemmelse av fosteret ved hjelp av HC i andre trimester er en bedre metode enn aldersbestemmelse basert på BPD, spesielt når fosteret har en noe atypisk hodefasong, dolicocephali. Vi ønsket å prospektivt teste ut våre nye tabeller på en annen populasjon og sammenligne de to ultralydmetodene med hensyn til terminprediksjon.

Ved Haukeland Universitetssykehus i perioden fra april 2002 til november 2003, ble det hos i alt 4179 enlinge-svangerskap målt både biparietal diameter og hodeomkrets i forbindelse med rutineundersøkelsen for terminbestemmelse. Vi undersøkte middelverdien mellom predikert termin og fødselstidspunktet, for de to metodene, samt andelen overtidige og premature fødsler. Pga. at tidspunkt for fødsel ikke var normalfordelt, ble det benyttet medianverdi som utrykk for middelverdien.

For hele materialet var median forskjell i dager mellom termin basert på ultralyd i andre trimester og fødselstidspunktet 0.9 dager for HC og 1.2 dager for BPD som er signifikant forskjellig ($p<0,0001$). For spontane fødsler var forskjellen mellom predikert verdi og fødselstidspunktet 0.9 dager for HC og 1.4 dager for BPD ($p<0,0001$). Andelen overtidige fødsler i hele materialet var 5.7 % basert på HC og 6.1 % basert på BPD, og blant de spontane fødslene 4.3% basert på begge metodene. Andelen premature fødsler totalt sett var 5.5 % basert på HC og 5.1 % basert på BPD, og blant de spontane fødslene 4.1 % basert på HC og 3.8 % basert på BPD.

Konklusjon:
Begge de nye referansetabellene til aldersbestemmelse av fosteret traff med stor nøyaktighet tidspunkt for fødsel. Det var en liten, men signifikant forskjell mellom de to ultralydmetodene, og hodeomkrets viste seg å være en noe mer nøyaktig metode til terminbestemmelse enn biparietal diameter.

Relaterte forskningspublikasjoner:


- Backe B, Nakling J. Term prediction with ultrasound: evaluation of a new dating curve for biparietal diameter measurements. Acta Obstet Gynecol Scand 2006; 85 (2): 156-159
- Johnsen, S. L., S. Rasmussen, Sollien R, Kiserud T. "Fetal age assessment based on ultrasound head biometry and the effect of maternal and fetal factors." Acta Obstet Gynecol Scand 2004; 83 (8): 716-23.
- Chervenak, F. A., D. W. Skupski, et al . "How accurate is fetal biometry in the assessment of fetal age?" Am J Obstet Gynecol 1998; 178 (4): 678-87.
- Altman, D. G. and L. S. Chitty . "New charts for ultrasound dating of pregnancy." Ultrasound Obstet Gynecol 1997; 10(3): 174-191.


**4 forskningspublikasjoner i 2006:**


Johnsen SL, Rasmussen S, Sollien R, Kiserud T
"Accuracy of second trimester fetal head circumference and biparietal diameter for predicting the time of spontaneous birth."

J Perinat Med. 2006;34(5):367-70.

Johnsen SL, Rasmussen S, Wilsgaard T, Kiserud T
"Svangerskapets lengde og effekten av fosterets størrelse"
Årsmøtet i Norsk Gynekologisk Forening, Oslo 2006

Johnsen SL, Rasmussen S, Sollien R, Kiserud t
"Accuracy of second trimester fetal head circumference and biparietal diameter for predicting time of spontaneous birth"
International society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology, London 2006

Johnsen SL, Rasmussen S, Wilsgaard T, Kiserud T
"The effect of second trimester fetal morphometry on duration of pregnancy"
International society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology, London 2006

Prosessmidler 970005:

# Har tidlig sekretorisk otitt en effekt på senere språk- og lytteferdigheter

Prosjektansvarlig: **Olav Klausen** (olav.klausen@helse-fonna.no), Helse Fonna HF

## Har øreproblem i barnealder effekt på senere språkutvikling?

### Vi ønsker å se på sammenhengen mellom nedsatt hørsel hos barn og senere språkvansker og språkfunksjoner i hjernen

Nest etter øvre luftveisinfeksjoner er ørebetennelse den hyppigste årsak til legekonsultasjoner hos små barn. Den akutte manifestasjonen (akutt otitt) følges ofte av en mer eller mindre langvarig tilstand kalt sekretorisk otitt. Sekretorisk otitt ("Mellomørekatarr") er en sykdom som rammer opp til åtte av ti barn før åtte års alder. Sykdommen er ofte ledsaget av et mildt til moderat hørselstap. I noen tilfeller vil det også forekomme mer alvorlige hørselstap. Sammenhengen mellom medfødt eller tidlig innsettende hørselstap og forsinket tale og språkutvikling er veletablert. Et permanent alvorlig hørselstap vil gi betydelig forsinket språkutvikling om det ikke blir korrigert. Sekretorisk otitt gir oftest varierende hørselstap som forsvinner når sykdommen går over av seg selv, eller blir behandlet. Fluktuerende eller midlertidige hørselstap i førskolealder kan affisere språkutviklingen, men effekten på språk og taleutvikling på sikt er ikke klar. Det er tidligere vist at tidlig språkutvikling er assosiert med hørselsstatus ved seks til 12 måneders alder.

Ved dikotiske lytteprøver presenteres to forskjellige hørselsstimuli samtidig, ett til hvert øre. Teknikken har vært brukt i over 40 år for å studere språkbehandling i hjernen og er en akseptert metode for å måle spesialisering av hemisfærene og lateralisering av språksenteret. Det vanlige er høyre øre preferanse for verbale stimuli, og venstre øre preferanse for non-verbale stimuli som musikkinstrumenter og emosjonelt innhold. Dikotisk lytting er også en valid prosedyre for å måle hjernens auditive attensjon. Det er vanlig at man kan konsentrere seg om et angitt øre for språkstimuli når man blir bedt om det. Denne såkalte attensjonseffektiviteten kan måles. Tidligere har det ikke vært funnet sammenhenger mellom sekretorisk otitt, språklateralisering i hjernen og nedsatt attensjonseffektivitet. For å se nærmere på disse sammenhengene har vi gjennomført to studier og publisert resultatene (12-14). I tillegg har vi gjennomført en oppfølgingsstudie på en av pasientgruppene som foreløpig ikke er publisert. En tredje studie på ganespaltepasienter er under planlegging. Vi ønsker i denne studien å se på forskjeller i hørsel, språkutvikling og sentrale auditive funksjoner på pasienter med ganespalte i 10-årsalder sammenlignet med en frisk kontrollgruppe. Arbeidet er et samarbeid mellom Psykologisk fakultet ved Professor Arve Asbjørnsen, Statped Vest ved logoped Anders Holmefjord og Øre-nese-halsavdelingen ved Haukeland Universitetssykehus.

Relaterte vitenskapelige artikler


- Klausen O, Moller P, Holmefjord A, Reisaeter S, Asbjornsen A. Lasting effects of otitis media with effusion on language skills and listening performance. Acta Otolaryngol Suppl. 2000; 543: 73-6.
- Asbjornsen A, Holmefjord A, Reisaeter S, Moller P, Klausen O, Prytz B, Boliek C, Obrzut JE. Lasting auditory attention impairment after persistent middle ear infections: a dichotic listening study. Dev Med Child Neurol. 2000; 42(7): 481-6.
- Asbjornsen AE, Obrzut JE, Boliek CA, Myking E, Holmefjord A, Reisaeter S, Klausen O, Moller P. Impaired auditory attention skills following middle-ear infections. Child Neuropsychol. 2005; 11(2): 121-33.

Forskerutdanning - dr.grad 910002:

# Egenmåling av blodsukker hos diabetikere.

Prosjektansvarlig: **Gunn B.B. Kristensen** (gunn.kristensen@noklus.no), Helse Bergen HF
Prosjektet er tilknyttet Nasjonal strategi for diabetesområdet i Nasjonal helseplan.

---

**Egenmåling av blodsukker er anbefalt for pasienter med diabetes som en integrert del av behandlingsopplegget. Nytteverdien av blodsukker resultatene er avhengig av kvaliteten på instrumentet som brukes, hvordan målingen utføres og korrekt handling basert blodsukkerresultatet. Studier har vist at kvaliteten på egenmåling ikke er tilfredsstillende.**

Som første del av doktorgradsarbeidet ble det utviklet en modell for å teste nytt utstyr beregnet for egenmåling av blodsukker. Hovedmålet var å verifisere at nytt utstyr har en akseptabel kvalitet før det introduseres på generell basis på markedet. Vår modell inkluderer en brukerundersøkelse i tillegg til testing under profesjonelle forhold. Modellen er evaluert ved å teste to instrument beregnet på egenmåling; Glucometer Dex fra Bayer og Glucomen Glyco fra Menarini. Resultatene ble publisert i Clinical Chemistry i juni 2004. En konsekvens av denne studien har vært at helsemyndighetene i Norge har bestemt at alt utstyr beregnet for egenmåling av blodsukker skal undersøkes av en lignende prosedyre før det blir gitt refusjon fra Rikstrygdeverket.

Det neste delprosjektet har vært en studie hvor vi har undersøkt om det er variasjon i kvalitet mellom ulike lot/produksjonsnumre av teststrimler som benyttes til blodsukkermåling.

Vi har utført en studie hvor vi har inkludert fire av de mest brukte blodsukkerapparatene og sammenlignet resultater av glukose målinger utført med forkjellige lot av test strimler og forskjellige testmaterialer. Hensikten med studien har vært å undersøke om de lot forskjeller vi finner ved å bruke kontrollmateriale i våre kvalitetssikringsprogram, reflekterer lot variasjon når andre kontrollmaterialer brukes, eller når kapillær fullblod brukes. Vi ønsket også å undersøke om lot variasjonen har betydning for de kvalitetsvurderinger som blir gitt til deltakerne. Resultatene viste at når man brukte kontrollmateriale som ikke var pasientlikt ga de ulike lot til dels store forskjeller i glukoseverdi, og at dette hadde betydning for de kvalitetsvurderingene som ble gitt. Det som er viktig er imidlertid å undersøke hvilken klinisk relevans den lot variasjon man finner ved å bruke et slikt kontrollmateriale har. I en slik situasjon bør den avvikende lot undersøkes ved å bruke pasientmateriale. Resultatene er publisert i Clinical Chemistry i september 2005.

I de to siste delprosjektene har vi prøvd ut to ulike program for å kontrollere og overvåke kvaliteten på diabetikernes egenmåling av blodsukker.

I løpet av 3 år ble det gjennomført en studie med to utsendelser av kontrollprøver årlig til ca. 150 diabetikere. Diabetikeren målte kontrollprøven på sitt apparat, sendte svaret tilbake og fikk så en tilbakemelding med en vurdering av kvaliteten på resultatet. Diabetikere med dårlig målekvalitet ble aktivt fulgt opp med veiledning. Resultatene viste at det å delta i et slikt program over en tidsperiode på 3 år kan bedre kvaliteten på egenmåling av blodsukker og diabetikerne selv synes de hadde stor nytte av å delta. Studien er publisert i Clinical Chemistry i juli 2006.

Det siste delprosjektet var en studie hvor 118 diabetikere fra 4 ulike fylker deltok og fikk kontrollert sin blodsukkermåling ved å sammenligne sin egen måling med blodsukkermåling utført på legekontor/med.pol. Denne måten å kontrollere på foregår i ganske stor utstrekning allerede i dag, men uten at det er laget noen felles retningslinjer for hvordan dette skal gjøres. Hensikten med studien var derfor å lage en standardisert prosedyre og teste denne ut mht. praktisk gjennomførbarhet og konsekvenser for diabetikerne. Kontrollprogrammet kan brukes til å kvalitetssikre diabetikernes egenmåling av glukose på legekontor. Studien er publisert i Point of Care 2006.

**1 vitenskapelige artikler er publisert i 2006:**

Kristensen GB, Nerhus K, Thue G, Sandberg S
"Results and feasibility of an external quality assessment scheme for self-monitoring of blood glucose."
Clin Chem. 2006;52(7):1311-7
PMID: 16690732

**1 forskningspublikasjoner i 2006:**

Kristensen GBB, Nerhus, K Skeie S, Sandberg S
"Quality Assurance of Self-monitoring of Blood Glucose at the General Practitioners Office"
Point of Care 2006;5:100-104

Strategiske midler - forprosjekt 911135:

# Forskningsprogram rus

Prosjektansvarlig: **Jon Christian Laberg** (jon.laberg@psysp.uib.no), Universitetet i Bergen
Prosjektet er tilknyttet Opptrappingsplanen for rusfeltet i Nasjonal helseplan.

## Styrking av rusbehandling i Helse Vest

**Det regionale samarbeidsorganet nedsatte i 2005 et utvalg for å kartlegge rusforskning innen Helse Vest og foreslå en plan for å styrke denne forskningen både kvantitativt og kvalitativt. Utvalget leverte sin innstilling i mai 2006.**

Innstillingen viste at det pågår rusrelatert forskning på flere områder innen Helse Vest. I perioden 2000-2005 ble det avlagt 9 doktorgrader og publisert 41 internasjonale artikler med utgangspunkt i denne forskningen.

Helse Vestinnstillingen anbefalte at det skjer en styrking av klinisk forskning i forbindelse med rusrelaterte problemer, i tråd med nasjonale føringer. Dette innebærer at det regionalt må gjennomføres en samordning og kompetanseheving innen feltet for å kvalitetssikre tiltakene. Videre anbefales evidensbaserte, manualiserte behandlingstiltak for ulike grupper av pasienter, og systematisk innhenting av data som kan belyse effekten av disse.

Komiteen anbefalte også at det på lengre sikt etableres et felles rusforskningssenter for regionen, og at dette forankres i universitetsmiljøene. Innenfor forskningssenteret videreføres klinisk, biologisk og samfunnsrettet rusforskning med felles doktorgradsutdanning, større prosjekter og nasjonalt og internasjonalt samarbeid. Senteret foreslås opprettet ved hjelp av midler fra Det regionale helseforetaket og universitetene med tillegg av eksterne driftsmidler gjennom departementene, forskningsrådet og EU. Senteret får ansvar for forskning, forskerutdanning og undervisning på rusfeltet og bidrar til en mer helhetlig regional rusbehandling.

Norges Forskningsråd vedtok i 2006 å etablere et nytt forskningsprogram for rus. Det ble i november utlyst et universitetsforankret rusforskningssenter med ca 10 millioner kroner årlig tilskudd i fem år. Det antas at senteret vil ha 8–10 stillinger i oppstartsfasen.

I tråd med konklusjonen i innstillingen til Det regionale samarbeidsorganet var det naturlig med en søknad fra UiB til NFR om midler til et tverrfaglig senter for rusforskning. For å utarbeide søknaden samarbeidet forskere fra aktuelle forskningsmiljøer ved Det medisinske, Det psykologiske og Det samfunnsvitenskapelige fakultet. Det ble oppnevnt en arbeidsgruppe bestående av professor Brit Haver, Seksjon for psykiatri, forsker Svanaug Fjær, Rokkansenteret, og professor Jon Christian Laberg, Institutt for samfunnspsykologi. Søknaden ble levert innen tidsfristen 31 november.

Arbeidet med styrking av rusbehandling innen Helse Bergen har også startet. I den forbindelse skal det bl.a. utvikles behandlingstilbud for den største gruppen pasienter med rusproblemer: de som har dobbeldiagnoser i forbindelse med somatiske lidelser og rusproblemer. Det skal også utvikles nye tilbud til pasienter med psykiatriske lidelser og rus. Helse Bergen har bedt UiB om å få innspill til dette arbeidet, og den gruppen som arbeidet med NFR søknaden i høst har bistått Helse Bergen med dette.

Vi konkluderer derfor med at rusbehandlingen i Helse Vest gledelig nok ser ut til å kunne styrkes både kvantitativt og kvalitativt.

**1 forskningspublikasjoner i 2006:**

Laberg Jon Christian; Kobbeltvedt Therese
"Forskning om rusrelaterte problemer"
Faglig rapportering 2005. Bergen: Helse Vest RHF 2006. ISBN 82-8045-012-2. s. 250-250

Forskningsprosjekt 911104:

# Klinisk infeksjonsmedisinsk forskning i U-land

Prosjektansvarlig: **Nina Langeland** (nila@helse-bergen.no), Universitetet i Bergen
Prosjektet er tilknyttet Nasjonalt kompetansesenter i tropesykdommer og importerte infeksjonssykdommer (sammen med Ullevål sykehus).

---

**Prosjektet studerer alvorlige infeksjoner hos barn i utviklingsland. Feil antibiotikabruk og dårlig hygiene vil føre til at resistensgener i bakterier spres lett særlig på sykehus i fattige land. Studien viste smitte av slike bakterier i sykehus, og resultatene viser en dramatisk økt dødelighet når pasienter smittes med slike mikrober.**

Prosjektet omfatter studier av sykdommer med relevans for sykdom i fattige land. Hovedprosjektet studerer alvorlige infeksjoner i blodbanen hos barn under 7 år i Dar es Salaam, Tanzania. 1800 fortløpende innleggelser i sykehus hvor man mistenkte alvorlig bakteriell infeksjon ble studert. Det ble registrert både kliniske data, laboratorieparametre inkludert HIV status og dyrkning av blod hos pasientene. Pasienter som hadde infeksjoner med tarmbakterier hadde høyere dødelighet enn barn med andre typer bakterieinfeksjoner, og også betydelig høyere dødelighet enn barn med malaria. Infeksjoner med en spesiell type tarmbakterier som hadde såkalte ESBL resistensmarkører gav en dødelighet i sykehus på hele 70 %. Risikofaktorer for død var også underliggende HIV infeksjon og underernæring.

Et annet prosjekt med relevans for U-land pga høy forekomst der, men som forekom i Norge, var studier av senvirkninger av Giardia-epidemien i Bergen. Vi fant høy forekomst av protraherte tarmforstyrrelser, samt en overraskende høy forekomst av kroniske trøtthetssymptomer. Det ble også påvist at utbruddet særlig rammet tidligere friske unge mennesker og i mindre grad barn og eldre. Videre fant man tiltagende genetisk homogenitet utover i epidemien. Flere behandlingsstrategier er undersøkt i mindre pilotstudier.

Et tredje prosjekt ble avsluttet i 2006, og studerte forekomst av genitale herpes infeksjoner i Norge og Tanzania. En høy forekomst i flere befolkningsgrupper i Tanzania ble påvist, og korrelasjon til HIV forekomst ble bekreftet. Seksuelt overførbare infeksjoner som man tradisjonelt har antatt å være vanlige i U-land, slik som syfilis, forekom relativt sjelden.

**5 vitenskapelige artikler er publisert i 2006:**

Kasubi MJ, Nilsen A, Marsden HS, Bergström T, Langeland N, Haarr L
"Prevalence of antibodies against herpes simplex virus types 1 and 2 in children and young people in an urban region in Tanzania."
J Clin Microbiol. 2006;44(8):2801-7
PMID: 16891495

Nygård K, Schimmer B, Søbstad Ø, Walde A, Tveit I, Langeland N, Hausken T, Aavitsland P
"A large community outbreak of waterborne giardiasis-delayed detection in a non-endemic urban area."
BMC Public Health. 2006;6:141
PMID: 16725025

Robertson LJ, Forberg T, Hermansen L, Gjerde BK, Alvsvåg JO, Langeland N
"Cryptosporidium parvum infections in Bergen, Norway, during an extensive outbreak of waterborne giardiasis in autumn and winter 2004."
Appl Environ Microbiol. 2006;72(3):2218-20
PMID: 16517675

Nilsen A, Mwakagile D, Chalamila G, Langeland N, Matre R, Haarr L
"Demographic and behavioural factors in Tanzanian and Norwegian patients with sexually transmitted infections."
Acta Derm Venereol. 2006;86(4):320-8
PMID: 16874417

Robertson LJ, Hermansen L, Gjerde BK, Strand E, Alvsvåg JO, Langeland N

"Application of genotyping during an extensive outbreak of waterborne giardiasis in Bergen, Norway, during autumn and winter 2004."
Appl Environ Microbiol. 2006;72(3):2212-7
PMID: 16517674

Forskningsprosjekt 911129:

# Effekt av biventrikkulær pacing på inflammasjon og perifer muskulatur hos hjertesviktpasienter

Prosjektansvarlig: **Alf Inge Larsen** (laai@sir.no), Helse Stavanger HF

**Evaluering av inflammasjonsrespons og perifer muskelmetabolisme hos hjertesviktpasienter etter 6 måneders resynkroniseringsterapi.**

Hos hjertesviktpasienter er forsyningen av oksygen til muskulaturen redusert p.g.a. redusert pumpekraft. Dette fører til en vond sirkel med aktivering av en rekke biologiske mekanismer. Muskulaturen hos hjertesviktpasienter endres etter hvert som sykdommen utvikler seg. Muskelfibrene blir tynnere og endrer karakter slik at tilført oksygen ikke utnyttes optimalt. Betennelse med henfall av muskulatur er også typisk for langt kommet hjertesvikt.

En ny teori som tar utgangspunkt i forhøyede verdier av cytokiner har de siste årene kastet nytt lys over progresjonen av hjertesvikt. Forhøyede verdier kan være markører for alvorlig hjertesvikt med muskelsvinn (kakeksi), men har også vist seg å spille en viktig rolle i mekanismene ved progresjon av hjertesvikt.

I skjelettmuskel hos friske mennesker er der en balansert distribusjon av de forskjellige muskelfiber typer avhengig av evne til å ta opp oksygen; type I fibre (aerobe), type IIA fibre (både aerob og anaerobe) og type IIB fibre (mest anaerobe). Ved hjertesvikt er der et skifte til type II fibre og en redusert kapillærtetthet i muskulaturen, men mekanismene som fører til dette skiftet er foreløpig ikke klarlagt.

Biventrikkulær pacing: Pasienter med hjertesvikt og venstresidig blokkering av den elektriske impuls i hjertet (venstre grenblokk mønster med forlenget QRS bredde på EKG) har ofte en dys-synkron sammentrekning og en lite hensiktsmessig utnyttelse av pumpe kraften i venstre hjertekammer. Tilstedeværelsen av venstre grenblokk mønster er også en sterk prediktor for tidlig død uavhengig av grad av hjertesvikt eller utbredelse av kransåre sykdom. Tidligere studier har vist bedring av hemodynamiske data og funksjonsnivå etter biventrikkulær pacing. Denne bedringen av kliniske parameter er vist å være assosiert med en reduksjon av QRS bredden.

Studiemål: Man antar at økning i arbeidskapasitet etter biventrikkulær pacing vil være assosiert med endring i skjelettmuskel-karakteristika. Da inflammatoriske mekanismer sannsynligvis er relatert til myopatien ved hjertesvikt, vil man anta at det er en korrelasjon mellom endring i inflammatorisk respons og reversering av patologisk forandringer i muskulaturen etter 6 måneder med biventrikkulær pacing. Imidlertid er dette foreløpig ikke dokumentert.

Det primære mål i denne studien er å evaluere effekten av biventrikkulær pacing på nevro-endokrin aktivering, inflammasjons respons og forandringer i skjelett muskel karakteristika hos pasienter med stabil hjertesvikt. I tillegg vil se på forholdene mellom disse parametrene og endring av funksjonsnivå og livskvalitet.

Studie design: Dette er en åpen studie på 20 pasienter med stabil hjertesvikt, venstre grenblokk og ekkokardiografisk verifisert venstre hjertekammer dyssynkron kontraktilitet. Pasientene blir testet før pacemaker-implantasjonene og etter 6 måneder med biventrikkulær pacing. Funksjonsnivå evalueres med sykkeltest for måling av surstoffopptak. Blodprøver taes for måling av forskjellige hormoner og andre stoffer som utskilles i økede mengder hos pasienter med hjertesvikt, og en muskelbiopsi vil bli utført. Vi har så langt (jan 2007) inkludert 13 av 20 pasienter. Prosjektet ventes ferdig innen 2007.

Forskningsprosjekt 911106:

# Non-invasiv diagnostikk av koronar hjertesykdom med 3T høyfelt magnettomografi

Prosjektansvarlig: **Terje H. Larsen** (tjla@helse-bergen.no), Helse Bergen HF

## Diagnostikk av koronar hjertesykdom med 3T høyfelt magnettomografi

**Målsettingen ved prosjektet er å lage funksjonelle protokoller med kombinasjoner av de beste sekvensene og å utvikle egnete postprosesseringsverktøy. Videre er formålet å kartlegge kvaliteten på bildeopptakene relatert til non-invasiv diagnostikk av koronar hjertesykdom med bruk av 3.0T magnet holdt opp mot tradisjonell, invasiv metodikk.**

Den romlige oppløsningen ved magnet resonance imaging (MRI) er proporsjonal med den magnetiske feltstyrken samtidig som den relative betydning av tilfeldig elektrisk støy reduseres. Introduksjonen av 3.0 Tesla magneter gir derfor et betydelig økt diagnostisk potensial sammenholdt med dagens konvensjonelle 1.5 T magneter. I tillegg vil 3.0 T magneten være utstyrt med sterke magnetgradienter, bredbåndsteknologi og multi-kjerne spektroskopi. Bredbåndsteknologien muliggjør deteksjon av andre kjerner enn protoner, f.eks fosfor. Frem til nå har 3.0 T helkroppsmagneter ikke vært kommersielt tilgjengelig, men i løpet av den aller siste tiden har dette endret seg. Tidlig i 2003 bestemte styret i Helse Bergen seg for å kjøpe inn en 3.0 T magnet med finansiell støtte fra Universitet i Bergen og private fondsmidler. Siden medio 2004 har 3T MR vært i drift, og det har blitt kontinuerlig blitt utviklet egnete protokoller for utredning av koronar hjertesykdom, jmf prosjektbeskrivelsen for det aktuelle prosjektet. Ca 100 pasienter og frivillige har gjennomgått hjerteundersøkelse, men en del av disse vil ikke bli inkludert i studien pga. utprøving og optimalisering av ulike bildeopptak.

Det har vært krevende å få disse protokollene robuste nok til at tilstrekkelig stor nok andel av pasientene kan ha nytte av teknikken. Dette har vært i hovedsak knyttet til nye og uferdige sekvenser fra leverandøren, som kan forklares med at 3T er en ny teknikk i hjertesammenheng. Imidlertid har vi nå etablert en såpass robust protokoll som inkluderer morfologi, funksjon, og fremstilling av viabilitet av hjertemuskelen at vi kan bruke metoden på pasienter som inkluderes i studien. Resultater av dette er presentert på internasjonale fagmøter, hhv. EuroCMR i Zürich i 2005 og i Wien i 2006, og som det nå blir laget en artikkel på. Perfusjonsopptakene er fremdeles ustabile, men kan fungere hos noen. Vi har videreutviklet post-prosesseringsverktøy for perfusjonsopptakene som vi ønsker å presenter på et internasjonalt fagmøte i år. Tilsvarende har vi videreutviklet dataverktøy for 3D fremstilling av hastighetsmålinger i hjerte (blod og hjertemuskulatur) som ble presentert på EuroCMR 2006 i Wien. Når det gjelder angiografisk fremstilling av kransårene, som er ble lovet fra leverandøren, har disse opptakene vært av svært lite diagnostisk verdi så langt pga. manglende sekvenser. Også opptaksmulighet av natrium (spektroskopi) har vi avventet pga manglende levering fra leverandør.

Innsatsen nå er fokusert på å få inkludert flest mulig pasienter med utgangspunkt i de bildeopptakene som fungerer, og å holde disse resultatene opp mot koronar angiografi som fungerer som gullstandard. På den måten kan vi få et tilstrekkelig volum av data for å vurdere resultatene vitenskapelig. Vitenskapelig presentasjon av prosedyrebeskrivelsen er vi i ferd med å avslutte, samtidig som vi arbeider aktivt med perfusjonsopptak og postprosessering av disse samt presentasjon av 3D-hastighetsverktøyet som er utviklet.

**2 forskningspublikasjoner i 2006:**

Hervold A, Samnøy SF, Schulz B, Larsen TH
"Perfusion of the left ventricular myocardium as revealed by 3T MRI"
EuroCMR, Wien, 18-20. mai 2006

Samnøy SF, Hervold A, Greve G, Larsen TH
"3D vector visualization of ventricular wall motion across a volume by the use of 3T MRI"
EuroCMR, Wien, 18-20. mai 2006

Forskerutdanning - dr.grad 911073:

# Akutt stråleskade i tarm: Ny diagnostikk og forebygging av bivirkninger i tarm.

Prosjektansvarlig: **Annette Larsen** (annette.larsen@helse-bergen.no), Helse Bergen HF

## Akutt stråleskade i tarm: ulikt tidsforløp for symptomer og biopsifunn

**Vurdering av sykdom foregår ofte ved hjelp av pasientens symptomer, blodprøver og andre mål. Ved akutt stråleskade i tarmen inntreffer symptomer og målbare forandringer i blod, avføring og vevsprøver ikke til samme tid i løpet av ukene strålebehandlingen pågår. Dette har konsekvenser for forebyggende tiltak mot strålebivirkninger.**

I to studier har vi undersøkt pasienter før, under og etter strålebehandling mot prostatakreft (1;2). Stråledosen øker jevnt i syv uker. De pasientene som får bivirkninger i form av diaré og kvalme, får oftest dette mot slutten av behandlingsperioden. Ved å måle to proteiner som finnes i de neutrofile granulocyttene, calprotectin og lactoferrin, fant vi at disse økte i mengde parallelt i tid med mer symptomer og høyere stråledose. Dette var kun tilfelle hvis proteinene ble målt i avføringsprøver, ikke når vi målte konsentrasjonen i blod fra pasientene. I motsetning til dette fant vi at inflammasjonen i biopsiene fra rektum-slimhinnen var på det mest intense allerede ved første undersøkelse etter start av strålebehandlingen (2 uker). Denne forskjellen i tidsforløp tolker vi som et viktig funn for framtidige studier med forebygging av strålebivirkninger i tarm som målsetning. Tilførsel av medisin eller ernæringsrelaterte tiltak for å unngå betennelsen i tarmen bør starte før strålebehandlingen eller samtidig med denne for å være mest effektiv.

Vi undersøkte også kostholdet og målte fettsyresammensetning i biopsiene og blodprøvene. Vitamin E i blod var lavere underveis i strålebehandlingen, men tilbake til samme nivå fire uker etter avsluttet strålebehandling.

For å kunne måle S100A12, et tredje protein som finnes i de neutrofile granulocyttene, ble en ELISA metode utviklet og undersøkt for klinisk anvendelighet (3). I tillegg til å definere et referanseområde for friske, basert på 150 blodgivere, anbefaler vi at proteinet analyseres i serum og ikke i plasma. Dette skyldes at den immunologiske metoden er følsom for forandringer i den tredimensjonale strukturen av proteinet. De to hyppigst anvendte antikoagulerende midler i blodprøverør for plasma analyser, EDTA og heparin, reagerer begge med S100A12 på en slik måte at det påvirker resultatet av laboratorieanalysene. En standardisert målemetode hvor friske og syke kan sammenlignes er viktig.

S100A12 forble uendret før, under og etter strålebehandlingen i blodprøver og avføringsprøver (1). Hos 129 pasienter med revmatoid artritt fant vi en sammenheng mellom S100A12-konsentrasjonen i blod, revmatoid faktor, anti-CCP og sykdomsaktivitet (4). S100A12 kan ha en prognostisk verdi hos disse pasientene.

PhD-graden ble innlevert til Universitetet i Bergen i oktober 2006. Disse fire artikler inngår:

1. Larsen A, Bjoerge B, Klementsen B, Helgeland L, Wentzel-Larsen T, Fagerhol MK, et al. Time patterns of changes in biomarkers, symptoms and histopathology during pelvic radiotherapy. Acta Oncol;In Press.
2. Larsen A, Hovdenak N, Karlsdottir A, Wentzel-Larsen T, Dahl O, Fagerhol MK. Faecal calprotectin and lactoferrin as markers of acute radiation proctitis: a pilot study of eight stool markers. Scand J Gastroenterol 2004 Nov;39(11):1113-8.
3. Larsen A, Bronstein IB, Dahl O, Wentzel-Larsen T, Kristoffersen EK, Fagerhol MK. Quantification of S100A12 (EN-RAGE) in blood varies with sampling method, calcium and heparin. Scand J Immunol;In Press.
4. Madland TM, Larsen A, Kristoffersen EK, Fagerhol MK, Brun JG. S100-Proteins in rheumatoid arthritis: Calprotectin and S100A12 are associated with disease activity, extra-articular manufestations and concomitant cardiovascular disease. Scand Journ Rheum;Submitted.

Forskerutdanning - dr.grad 911256:

# Prosjekt ekstrem prematuritet - oppfølging ved 5 års alder

Prosjektansvarlig: **Katrine Tyborg Leversen** (ktle@helse-bergen.no), Helse Bergen HF

## Prosjekt ekstrem prematuritet - oppfølging ved 2 og 5 års alder

**Med studien vil man undersøke fysisk, helsemessig, mental, atferdsmessig og sosial utvikling ved 5 års alder hos barn som ble født ekstremt prematurt. Man ser på hvordan svangerskapsalder, fødselsvekt og forhold ved svangerskapet, fødselen, nyfødtperioden, oppvekstvilkår og utvikling bedømt ved 2 års alder har betydning.**

I et samarbeid mellom alle føde- og barneavdelinger i Norge ledet av Medisinsk fødselsregister og Barneklinikken, Haukeland sykehus, er det samlet detaljert informasjon om svangerskap, fødsel, nyfødtperiode og utvikling fram til 2 års alder for barn født i Norge i 1999 og 2000 med fødselsvekt under 1000 gram eller svangerskapsalder under 28 uker. Utfall fram til død eller utskrivelse til hjemmet er publisert i tre artikler internasjonalt. Blant de overlevende barna har vi detaljerte opplysninger om 374 av totalt 376 barn fram til utskrivelse. Oppfølgingsdata foreligger for 370 av de 374 ved 2 års alder. Barna undersøkes for tiden ved 5 ½ - 6 års alder ved barneavdelingene i Norge. Undersøkelsen omfatter vekst og helse, og en omfattende kartlegging av evner, motorikk, atferd og emosjonell forhold. Kartleggingen gjøres med standardiserte spørreskjemaer til foreldrene og tester utført av barnelege, fysioterapeut (ABC movement test) og psykolog (WPPSI-R). For barna i Helse Vest og Helse Midt-Norge gjøres lungefunksjonsmålinger, og, for barna i Hordaland, øye- og synsundersøkelser. Resultatene vil analyseres i forhold til svangerskapsalder, fødselsvekt, komplikasjoner, helse, sosiale forhold og utvikling de første 2 årene. Alle 374 familiene er invitert til å delta, og foreløpig har bare 2 takket nei.

Man holder på med kvalitetssikring og analysering av 2-års-dataene, samtidig som innsamling av de siste registreringsskjemaene for 5-6 års alder skjer. Registreringen forventes å være fullført i løpet av første kvartal 2007.

Forskningsprosjekt 911231:

# Antiestrogen treatment of breast canser

Prosjektansvarlig: **Ernst A. Lien** (ernst.lien@helse-bergen.no), Helse Bergen HF
Prosjektet er tilknyttet Kvinnehelsestrategi i Nasjonal helseplan.

## Hormonbehandling av brystkreft

**Ved kartlegging av kreftsvulstenes egenskaper, pasientenes legemiddelomsettende egenskaper og konsentrasjonsmåling av tamoxifen og dets høyaktive legemidler i blod, vil en kunne tilpasse (skreddersy) tamoxifenbehandlingen av den enkelte pasient. Studiene tar sikte på dette.**

Brystkreft utgjør ca 24 % av alle nye krefttilfeller i Norge. Antiøstrogenet tamoxifen har vært det mest benyttede legemiddel mot denne hyppig forekommende sykdommen. I kroppen konverteres tamoxifen til meget aktive metabolitter. Ved anvendelse av massespektrometri har vi utviklet en meget sensitiv metode for måling av tamoxifen og fem metabolitter i blod.

Dessverre har tamoxifen en del bivirkninger. Noen, som heldigvis forekommer sjelden, er alvorlige, blant annet blodpropp og livmorkreft. Utrolig nok er det tidligere ikke utført gode studier som undersøker hva som er optimal dosering av tamoxifen. Vi har, ved anvendelse av vår massespektrometrimetode, kunnet påvise at en sannsynligvis kan redusere dosene betraktelig uten at effekten på kreftsvulstene fortaper seg. Samtidig har vi fått holdepunkt for at bivirkningene til dels forsvinner. Flere av disse studiene har vært utført i nært samarbeid med "European Institute of Oncology" i Milano. Resultatene følges nå opp i større pasientstudier som nå er igangsatt i Italia. Vi har deltatt i planleggingen av disse, og utfører måling av tamoxifen og en mengde andre forbindelser som er relatert til virkningsmekanisme og behandlingseffekt.

Vi har også kunnet påvise at noen pasienter konverterer tamoxifen raskt til høyaktive metabolitter, mens andre gjør det langsomt. Dette er til dels genetisk betinget.

Ved kartlegging av kreftsvulstenes egenskaper, pasientenes legemiddelomsettende egenskaper og konsentrasjonsmåling av tamoxifen og dets aktive legemidler i blod, vil en kunne tilpasse (skreddersy) behandlingen av den enkelte pasient. Våre studier tar sikte på dette.

Relaterte forskningspublikasjoner:


- Tamoxifen and metabolite concentrations in human serum and breast cancer tissues during three different dose regimens in a randomized preoperative trial. Kisanga, E.R., Gjerde, J., Guerrieri-Gonzaga, A., Mariette, F., Galli, A., Pigatto, F., Decensi, A., and Lien, E.A. Clin. Cancer Res., 2004, 10, 2336-2343
- Active tamoxifen metabolite plasma concentrations after coadministration of tamoxifen and the selective serotonin reuptake inhibitor paroxetine, Lien, E.A., Ueland, P.M., Lønning, P.E.. J. Natl. Cancer Inst. 96, 883, 2004.
- Induction of hepatic drug-metabolising enzymes and tamoxifen metabolite profile in relation to administration route in an animal model. Kisanga, E.R., Moi, L. L. H., Gjerde, J. Mellgren, G., and Lien, E.A J. Steroid Biochem. Mol. Biol.,2005, 94, 489-498.
- Determination of tamoxifen and 5 metabolites in serum by a high-throughput method based on chromatography-tandem mass spectromery. Gjerde, J., Kisanga, E. R., Mellgren,G., Lien, E.A. J Chromatographia A, 2005, 6, 1082.
- Excretion of hydroxylated metabolites of tamoxifen in human bile and urine. Kisanga, E.R., Mellgren, G., Lien, E.A. Anticancer Res., 2005, 25, 4487-4492.
- Effects of tamoxifen pretreatment on acute cardiotoxicity of epirubicinin rat hearts. Schjøtt, J., Gjerde, J., Kisanga, E.R., Lien, E.A. 2005, 231-234,98. J Pharmacol et Toxicol.
- SULT and CYP2D6 genotypes and tamoxifen pharmacokinetics during adjuvant breast cancer treatment. Gjerde, J., Hauglid, M., Breilid, H., Lundgren, S., Kisanga, E.R., Mellgren, G., Steen, V., Lien, E.A., Submitted

Forskningsprosjekt 911190:

# Magnet spektroskopi ved alvorlig depresjon

Prosjektansvarlig: **Anders Lund** (anders.lund@helse-bergen.no), Helse Bergen HF
Prosjektet er tilknyttet Nasjonalt kompetansesenter i funksjonell magnetisk resonans avbildning (fMRI).
Prosjektet er tilknyttet Opptrappingsplanen for psykisk helse i Nasjonal helseplan.

---

**Alvorlig depresjon er en hyppig og alvorlig sykdom. Den påfører mange mennesker alvorlige helseplager og samfunnet betydelige utgifter i forhold til sykemelding og tidlig død. Vi vet lite om de biologiske endringene i hjernen ved denne sykdommen, men fokuserer her på reparasjon av nerveceller og evt. nydannelse av nevroner.**

Ved alvorlig depresjon er det de senere årene funnet endringer i hjernen hos noen av dem som rammes av denne sykdommen. Det er rapportert endringer i hippokampus, som er et område i tinninglappene som har med visse hukommelsesfunksjoner å gjøre. Dette området er også spesielt i den forstand at enkelte deler av hippokampus har muligheten for å danne nye nevroner (nevrogenese). Vi har muligheter for å undersøke dette ved å nytte den nye 3 T MR maskinen på Haukeland sykehus.

Foregående år disputerte to av mine kandidater på forhold vedrørende kognitiv fungering; inklusive funksjoner lokalisert til tinninglappene / hippocampus. Funnene var tydelige og faller inn som bakgrunn for denne studien. Den ene av doktorandene, Eva Biringer hadde med et arbeid som innbefattet en etterundersøkelse av dypt deprimerte pasienter i funksjonell Magnet Resonans avbildning (fMRI). Hun fant tegn på normalisering i hjernefungering ved tilfriskning.

Slike longitudinelle undersøkelser er viktige for å kunne si noe om sykdomsmekanismer og eventuelt muligheter for reparering / tilfriskning. Magnet spektrskopi er krevende og kostbart. Driftsmidlene har derfor i stor grad gått til utstyr og kompetanseoppbygging i tilknytning til 3 T MR maskinen ved Radiologisk avdeling.

Metoden fungerer på friske forsøkspersoner, og den første deprimerte har vært undersøkt, dels som en del av en tverrfaglig og komplisert utredning i forhold til sykdom i den ene tinninglappen. Hovedinkluderingen av pasienter har ikke startet, slik at vi ikke risikerer å "tape" deltagere. Studien forventes å gi viktig kunnskap om sykdommen alvorlig depresjon.

**2 doktorgrader er avlagt i 2006:**

Stordal KI
"A study of recurrent unipolar major depression and executive functions"
November 2006
Hovedveileder: Anders Lund

Biringer E
"Clinical, epidemiological, and functional neuroimaging perspectives on the association between depression and neurocognitive function"
September 2006
Hovedveileder: Anders Lund

Forskerutdanning - dr.grad 911172:

# Kronisk smerte hos eldre - psykologisk utredning og behandling

Prosjektansvarlig: **Linn-Heidi Lunde** (lilu@helse-bergen.no), Helse Bergen HF
Prosjektet er tilknyttet Nasjonalt kompetansesenter for søvnsykdommer.

## Kognitiv atferdsterapi ved kroniske smertetilstander hos eldre.

**Hensikten med forskningsprosjektet er å se nærmere på kroniske, ikke-ondartete smertetilstander hos eldre. Sentralt i studien er fokus på kjennetegn ved eldres smerteopplevelse og mestringsstrategier. Hovedfokus er å undersøke effekten av kognitiv atferdsterapi sammenlignet med standard medikamentell behandling.**

Langvarig smerte er et alvorlig og utbredt helseproblem hos eldre. De vanligste kroniske, ikke-ondartete smertetilstander hos eldre antas å være ulike typer leddsmerter som artrose og artritter, generelle ryggplager og nevropatisk smerte etter Herpes Zoster (helvetesild) og hjerneslag. Skader som følge av fall er hyppig forekommende hos eldre, ofte med påfølgende, langvarige smerter.

Det å leve med langvarig smerte påvirker livskvaliteten. Mange får problemer med å gjennomføre dagliglivets aktiviteter, får dårligere søvnkvalitet og økende opplevelse av tristhet og meningsløshet. Smertene påvirkes også av den livssituasjonen den eldre befinner seg i, og forverres av psykososiale faktorer som for eksempel enke/enkemannstatus, omsorgsoppgaver og manglende sosial støtte.

Studier viser at smerte er underbehandlet hos eldre. Eldre blir i liten grad tilbudt psykologisk smertebehandling, for eksempel kognitiv atferdsterapi, til tross for god dokumentasjon av effekten av slik behandling. En forklaring på dette kan være en oppfatning hos helsepersonell om at slik behandling er mindre effektiv overfor eldre, eller at eldre pasienter ikke ønsker denne type behandling. Det er nødvendig med mer forskning for å dokumentere effekten av kognitiv atferdsterapi overfor eldre kroniske smertepasienter.

Kognitiv atferdsterapi ved kroniske smertetilstander har ikke som mål å fjerne smerte, men snarere bevisstgjøre pasienten om det kompliserte samspillet mellom ulike forsterkende og vedlikeholdende faktorer. Målet er først og fremst at pasienten skal tilegne seg mer hensiktsmessige strategier for å hanskes med smerten og konsekvensene av denne. Kognitiv atferdsterapi ved kroniske smertetilstander blir ofte gitt som korte intervensjoner (8-12 sesjoner), rettet mot nåværende funksjon og atferd. Sentralt står identifisering og utfordring av negative automatiske tanker og forestillinger om smertens årsaker og konsekvenser, og forbindelsen mellom tanker, følelser og atferd. Et kognitivt atferdsterapeutisk behandlingsopplegg for kroniske smertepasienter vil som regel også inneholde undervisning og informasjon om smerte og forholdet mellom smerte og skade (som for eksempel at smerteopplevelse ikke alltid står i forhold til skadeomfanget). Det legges vekt på fysisk aktivitet og øvelser, i tillegg til trening i ulike avspenningsteknikker.

I forskningsprosjektet rekrutteres 30 eldre kroniske smertepasienter(60 +)gjennom pasientpopulasjonen som til enhver tid henvises til Smerteklinikken. Pasientene gjennomgår en grundig kartlegging før de randomiseres(tilfeldig plukkes ut)til en av to behandlingsbetingelser: 1) 8 uker med kognitiv atferdsterapi gruppe 2) Medikamentell behandling i ca 8 uker. Kartleggingen veksler mellom klinisk strukturert intervju og selvutfyllingsmål, samt fysiologiske/psykofysiologiske mål.

Så langt har vi rekruttert nærmere halvparten av utvalget. Disse er nå i ferd med å avslutte behandling. Muntlige tilbakemeldinger fra de forsøkspersonene som har fått psykologisk behandling, tyder på at kognitiv atferdsterapi gir eldre kroniske smertepasienter et redskap til å hanskes med smerte på en mer hensiktsmessig måte. Flere rapporterer økt aktivitetsnivå både fysisk og sosialt, og større innsikt i sammenhengen mellom smerteopplevelse og psykososiale forhold. En del

av forsøkspersonene rapporterer redusert inntak av smertestillende medikamenter i behandlingsperioden. Dataanalyse/bearbeiding er nylig påbegynt.

**4 forskningspublikasjoner i 2006:**

Lunde, L-H, Nordhus, IH
"Kognitiv atferdsterapi i gruppe ved kroniske smertetilstander. Erfaringer fra en smerteklinikk"
Tidsskrift for Norsk Psykologforening, nr 11/06

Lunde, L-H, Nordhus, IH, Pallesen, S
"Den eldre kroniske smertepasienten - data fra en norsk smerteklinikk"
Abstrakt til Nordisk kongress i gerontologi, Finland 28-31 mai 2006

Lunde,L-H, Nordhus, IH, Pallesen, S
"Cognitive behavioural group therapy for elderly chronic pain patients. A randomized controlled trial"
Abstrakt til Nordisk kongress i gerontologi, Finland 28-31 mai 2006

Lunde, L-H
"Å leve med kroniske smerter"
Kronikk i Bergens Tidende, 14 oktober 2006

Forskningsprosjekt 911056:

# Kliniske og eksperimentelle studier av vestibularisschwannomer

Prosjektansvarlig: **Morten Lund-Johansen** (mljo@helse-bergen.no), Helse Bergen HF
Prosjektet er tilknyttet Strålekniv.

## Vestibularisschwannom strålekniv eller kirurgi

**Vestibularisschwannom er en godartet svulst som gir plagsomme symptomer. Det er stor usikkerhet rundt den beste form for behandling, som enten kan være observasjon, strålekniv eller kirurgi. Dette undersøkes i en prospektiv studie hvor ca 350 pasienter inngår.**

Vi startet i 2001 et omfattende forskningsprosjekt der vi først gjennomgikk et stort retrospektivt materiale av nær 200 pasienter som var behandlet med kirurgi eller stråling for en slik svulst. Resultatet ble publisert i 2005, og vi var blant de første som viste at i en sammenlignende studie var strålekniv kirurgien overlegen innen komplikasjonsrate, livskvalitet, hørselsbevarelse og livskvalitet. Studien har allerede rukket å bli sitert flere ganger som en av meget få komparative studier av de to behandlingstypene.

Parallelt med den retrospektive armen startet vi en prospektiv registrering av alle nyhenviste pasienter med VS henvist til oss. Pasientene undersøkes i et omfattende program som består av MRI, klinisk undersøkelse og intervju, balanseplattformundersøkelse, audiometri, og egenregistrering av svimmelhet, tinnitus og livskvalitet på validerte skjemaer. Pr i dag teller vår prospektive database 350 pasienter som behandles etter en algoritme der små svulster observeres, mellomstore tilbys fritt valg mellom kirurgi og stråling, og store svulster opereres. Pasienter med små svulster som viser vekst ved repeterte MR-undersøkelser tilbys også behandling etter fritt valg mellom stråling og kirurgi. Basert på registrering av 199 pasienter i perioden 2001-2004 skrev vi en "baseline" artikkel hvor vi som de første påpekte betydningene av svimmelhet som prediktor for nedsatt livskvalitet hos disse pasientene. Dette er et viktig funn, som minner oss som behandlere om at ikke bare tumorfjernelse, facialis- og hørselsbevarelse er viktige endepunkter i monitorering av terapieffekt hos disse pasientene.

Vi har en gruppe på ca 180 pasienter som primært ikke har mottatt noen behandling for svulsten. Disse går nå til årlige kontroller her, og behandling gis ved påvist vekst. Dette gir oss en unik innsikt i svulstens naturlige forløp, når det gjelder symptomutvikling, tumorvekst og behandlingsbehov over tid. Samtidig danner denne pasientgruppen en viktig referanse når man skal vurdere behandlingsresultatene. Planen i de neste fem årene er å komplettere oppfølging av disse pasientene.

**1 vitenskapelige artikler er publisert i 2006:**

Myrseth E, Møller P, Wentzel-Larsen T, Goplen F, Lund-Johansen M
"Untreated vestibular schwannomas: vertigo is a powerful predictor for health-related quality of life."
Neurosurgery. 2006;59(1):67-76; discussion 67-76
PMID: 16823302

Forskningsprosjekt 911217:

# Cancer-stromale interaksjoner ved tidlig invasiv kreft i gastrointestinaltraktus

Prosjektansvarlig: **Ole Didrik Lærum** (odla@helse-bergen.no), Universitetet i Bergen
Prosjektet er tilknyttet Nasjonal strategi for kreftområdet i Nasjonal helseplan.

## Tidleg kreft i mage-tarmkanalen

**Undersøkingar over korleis tidleg stadium av kreftceller i magetarmkanalen klarar å vandra ut og spreia seg kan gje viktige opplysingar for pasientar i Noreg og i Costa Rica.**

Kreft i magesekken var ei av dei viktigaste kreftformene i Noreg for 100 år sidan, men er no vorten sjeldnare. Derimot aukar kreft i nedre delen av spiserøyret og i tjukktarmen i heile den vestlege verda, også i Noreg. Leveutsiktene for dei som får tjukktarmskreft er rimeleg god, medan dei pasientane som får kreft i spiserøyret har svært dårlege utsikter. I motsetning til landet vårt, har Costa Rica, som ligg i Mellom-Amerika eit av dei høgste tala for magekreft i verda. Såleis synest landet å representera eit høgrisikområde for denne kreftforma, medan tjukktarmskreft og kreft i spiserøyret er sjeldne.

Ei samarbeidsgruppe av forskarar på Haukeland Universitetssjukehus i Bergen, Finsenlaboratoriet ved Rigshospitalet i København, og ved Universidad de Costa Rica i San Josè undersøker no korleis tidleg stadium av desse kreftformene veks inn tilstøytande vev og spreier seg vidare. Til det nyttar kreftcellene enzymar som løyser opp normalt vev. I tillegg tvingar dei normal celler i nærleiken til å gjera det same. Der ved kan dei koma seg raskt og effektivt ut. Forskargruppa har til no undersøkt ei rekkje slike kreftsvulstar i Noreg og funne store skilnader mellom ulike typar kreftceller. I tillegg syner det seg at ved spiserøyrskreft klarar cellene å vandra ut på ein særs effektiv måte, som forskargruppa no har kartlagt.

Materiale frå Costa Rica vart samla inn hausten 2006, og vil no verta analysert til samanlikning. Ein vonar at undersøkinga vil kasta nytt ljos over spreiingsmåtar for kreft i høg-risiko- og i lågrisiko-område, og at slike funn kan verta til direkte nytte for pasientar for å fastslå kor farleg sjukdomen er for den individuelle pasienten. I samband med prosjektet har ein gjort omfattande metodestudiar på korleis ein kan nytta gamle vevsprøver frå Gade Institutt sin biobank, og dette har vore svært vellukka med bruk av moderne metodar.

**4 vitenskapelige artikler er publisert i 2006:**

Bertelsen BI, Steine SJ, Sandvei R, Molven A, Laerum OD
"Molecular analysis of the PI3K-AKT pathway in uterine cervical neoplasia: frequent PIK3CA amplification and AKT phosphorylation."
Int J Cancer. 2006;118(8):1877-83
PMID: 16287065

Goplen D, Wang J, Enger PØ, Tysnes BB, Terzis AJ, Laerum OD, Bjerkvig R
"Protein disulfide isomerase expression is related to the invasive properties of malignant glioma."
Cancer Res. 2006;66(20):9895-902
PMID: 17047051

Bertelsen BI, Kugarajh K, Skar R, Laerum OD
"HPV subtypes in cervical cancer biopsies between 1930 and 2004: detection using general primer pair PCR and sequencing."
Virchows Arch. 2006;449(2):141-7
PMID: 16767449

Illemann M, Bird N, Majeed A, Sehested M, Laerum OD, Lund LR, Danø K, Nielsen BS
"MMP-9 is differentially expressed in primary human colorectal adenocarcinomas and their metastases."
Mol Cancer Res. 2006;4(5):293-302
PMID: 16687484

Forskerutdanning - dr.grad 911064:

# Magnetic resonance imaging, myocardial infarction and development of heart failure

Prosjektansvarlig: **Cord Manhenke** (maco@sir.no), Helse Stavanger HF

## Kollagenomsetning og hjertesviktutvikling etter hjerteinfarkt

**Formålet til dette studieprosjektet er å undersøke om i blodet målbare markører av ombyggingsprosessene i hjertet etter et gjennomgått hjerteinfarkt er i stand til å forutsi graden av arrdannelse og tap av hjertemuskulatur**

Selv optimal pasientbehandling i forbindelse med et akutt hjerteinfarkt er ikke i stand til å forhindre utvikling av pumpesvikt på sikt i noen av pasientene. Denne studien undersøker om i blodet målbare markører av ombygningsprosessene i hjertet ville ha prediktiv verdi for arrdannelse og hjertesviktutvikling.

Hypotesedannende var resultatene fra en av oss initiert substudie av OPTIMAAL-studien som undersøkte sirkulerende markører av kollagenomsetning i 233 pasienter med gjennomgått hjerteinfarkt. Blodprøvene ble tatt på fire forsjellige tidspunkter over en periode på 2 år. Vi fant at en forhøyelse i serum "C-terminal telopeptide of type I collagen" (ICTP), en markør av kollagen type I nedbryting, 3 dager etter infarktet økte sannsynligheten for død og kardiovaskulær død både på kort (30 dager) ag langsikt (oppfølgingstid 27 måneder). Dessuten kunne vi påvise at en forhøyelse av "tissue inhibitor of matrix metalloproteinases type 1" (TIMP-1), en hemmer av enzymer som nedbryter bindevevet rundt hjertemuskelcellene, ble funnet til å være forhøyet tidlig etter infarktet i pasienter som senere dør av kardiovaskulære årsaker. Vi fant dessuten statistisk betydningsfulle tidsavhengige forandringer i markører av bindevevsomsetningen i denne pasientgruppen. Baserende på forliggende internasjonal vitenskapelig dokumentasjon og våre egne resultater designet vi en prospektiv oppfølgingsstudie som inkluderte 46 pasienter som ble innlagt med et akutt hjerteinfarkt og behandlet i akuttfasen med hjertekateterisering og utblokking av de kranspulsåre som står ansvarlig for infarktet. Pasientene tok blodprøver på fem forskjellige tidspunkter og ble fulgt opp over ett år med totalt fire undersøkelser av hjertets funksjon og arrutvikling. Disse undersøkelsene ble fortatt med kardial-MRI, en metode som på mest nøyaktig måte måler hjertets masse og volumen og er enestående for påvisning av arrvev i hjertet.

Studien ble startet i september 2004 Inklusjonen ble avsluttet i juni 2006. Blodprøvene ble frosset ned og analyseres samlet når oppfølgingen avsluttes i juni 2007. Forventet avslutning av prosjektet er 2007.

**1 forskningspublikasjoner i 2006:**

Manhenke C, Orn, S, Alla F, Radauceanu A, Zannad F, Dickstein K
"The predictive power of tissue inhibitor of matrix metalloproteinases type 1 (TIMP-1) for clinical endpoints following myocardial infarction is age-dependent"
Europan Heart Journal. 2006; 27:778-779

Prosessmidler 970009:

# Diagnostic criteria in dementia

Prosjektansvarlig: **Mala Naik** (mnai@haraldsplass.no), Haraldsplass Diakonale Sykehus
Prosjektet er tilknyttet Kompetansesenter for klinisk forskning.
Prosjektet er tilknyttet Opptrappingsplanen for psykisk helse i Nasjonal helseplan.

## Diagnosing Dementia - ICD not so bad after all

**Background: The discrepancy between results of diagnosing dementia with ICD-10 and DSM-IV has been shown by several studies. Our aim was to show that the two diagnostic systems are more or less alike if ICD-10 is interpreted in the way we believe is in the intention of the ICD-10 authors.**

### Methods

The study was performed in the Geriatric out-patient department Haraldsplass Deaconess Hospital, Bergen, Norway. All the data was collected during routine examination of patients who were referred for dementia assessment.

207 consecutively referred patients and their caregivers were interviewed and the patients were clinically examined. The patients included in the study were recruited from the assessments of 3 doctors, two consultants in geriatric medicine and one experienced resident. In addition the necessary blood tests, psychometric tests and a CT scan of the brain were performed on all patients. For routine purposes we use an algorithm based on the research criteria of the ICD-10 (WHO, 1993) where the various symptom categories are listed. Based on the interviews, the clinical examination and results from psychometric tests, the physician ticks a box for the presence of the individual criteria. A dementia diagnosis automatically emerges when sufficient criteria are fulfilled. In conjunction with this study a similar algorithm was constructed based on DSM-IV(American psychiatric Association , 1994 ). There were separate forms for each of the two diagnostic systems. By going through the algorithms for each patient we were able to conclude whether the patient had a dementia or not. The following psychometric tests are routinely used: Mini Mental State Examination Folstein et al., 1975) Kendrick object learning test (Kendrick et al, 1979) and the Logical Memory subtest of the Wechsler Memory Scale (Wecshler, 1945), Trail making A and B (Reitan, 1958), Clock Drawing Test (Sunderland et al., 1989) and part tests of the CAMDEX-battery (Roth et al.,1988) .Experienced nurses perform most of the tests. The criteria for diagnosing dementia according to DSM-IV (American psychiatric Association , 1994 ) and ICD-10 (WHO,1993) respectively are depicted in Table 1.

### Statistics

Descriptive statistics were applied. Agreement between ICD-10 and DSM-IV was assessed by Cohen's kappa. Interpretation of kappa was made according to Daly & Bourke (Daly et al. 2000): kappa 0.2 = poor, $0.2 < k < 0.4$ = fair, $0.4 < k < 0.6$ = moderate, $0.6 < k < 0.8$ = good, $0.8 < k$ = excellent agreement. $P < 0.05$ was considered statistically significant.

A total of 207 patients were eligible for the study. One patient in whom no informant was available was excluded from the analysis. A total of 206 patients, 71 men and 135 women were included in the statistical analysis. The mean age of the study group was 78.3 (SD 6.5), men 78.0 (SD 7.7) and women 78.5 (SD 5.9), $p = 0.57$). A diagnosis of dementia was made for 198 patients and there was 100% agreement (kappa = 1.0) between ICD-10 and DSM-IV diagnosis. According to ICD-10, 105 patients were mildly, 85 moderately and eight severely demented.

Korttidsprosjekt 911283:

# Herpes genitalis - kliniske og epidemiologiske aspekter

Prosjektansvarlig: **Arvid Nilsen** (arvid.nilsen@helse-bergen.no), Universitetet i Bergen

## Årsaker til seksuelt overførbare, sårdannende infeksjoner i Tanzania

**Hos pasienter med genitalsår i Tanzania har vi funnet at herpesvirus er årsaken hos ca. 83 % (HSV-2) og 8 % (HSV-1), mens 4% har syfilis og 5% har ulcus molle (bløt sjanker). Dette representerer en sterk relativ økning av HSV "på bekostning" av en tilbakegang av de tradisjonelle bakterielle sårdannende infeksjoner syfilis og ulcus molle.**

Den relative hyppighet av de bakterielle kjønnssykdommene syfilis og bløt sjanker er svært liten i den vestlige verden, og har også vært rapportert å avta i Afrika, mens hyppigheten av virusforårsakete sår har økt. Både bakterielle og virale genitalsår øker smittemottageligheten for HIV. Vesentlig på grunn av ressursknapphet har Verdens helseorganisasjon (WHO) anbefalt brukt i Afrika såkalt "Syndromic diagnosis and treatment". Uten laboratoriebekreftet eksakt diagnose behandler man da med antibiotika for "diagnoser" som "genitalsår", "urinrørsbetennelse", "utflod fra skjeden" m.m. I en slik situasjon blir det viktig å følge utviklingen mht. årsaker til genitalsår i Afrika.

I et samarbeidsprosjektet mellom Dar es Salaam og Bergen undersøkte vi 300 tansanianske pasienter med seksuelt overført sårdannende infeksjon i 1999/2000. Prøvene ble analysert med avansert PCR-metodikk. Hos 211/301 pasienter (70 %)kunne vi identifisere årsaken. Av disse 211 hadde 191 et enkelt påvisbart mikrobielt agens, mens 20 var blandingsinfeksjoner. Av alle identifiserte agens representerte herpes simplex virus type 2 (HSV-2) 83 %, HSV-1 8%, Treponema pallidum(syfilis) 4% og Haemophilus Ducreyi (bløt sjanker) 5%.

Det er godt mulig at praksisen med "Syndromic diagnosis and treatment" har vært medvirkende til å redusere de bakterielle genitalsår i Afrika, men når 90 % av slike sår nå er forårsaket av HSV, vil slik praksis ikke lenger ha den forønskete effekt. En rekke andre undersøkelser har rapportert lignende funn fra andre steder i Afrika, og WHO har derfor nylig laget nye retningslinjer for behandling av sårdannende genitalinfeksjoner i Afrika, hvor også midler mot HSV inngår.

**2 vitenskapelige artikler er publisert i 2006:**

Kasubi MJ, Nilsen A, Marsden HS, Bergström T, Langeland N, Haarr L
"Prevalence of antibodies against herpes simplex virus types 1 and 2 in children and young people in an urban region in Tanzania."
J Clin Microbiol. 2006;44(8):2801-7
PMID: 16891495

Nilsen A, Mwakagile D, Chalamila G, Langeland N, Matre R, Haarr L
"Demographic and behavioural factors in Tanzanian and Norwegian patients with sexually transmitted infections."
Acta Derm Venereol. 2006;86(4):320-8
PMID: 16874417

Forskerutdanning - dr.grad 911178:

# Livskvalitet hjå eldre kvinner med gjennomgått hjerteinfarkt

Prosjektansvarlig: **Tone Merete Norekvål** (tmno@helse-bergen.no), Helse Bergen HF
Prosjektet er tilknyttet Kvinnehelsestrategi i Nasjonal helseplan.

---

**Korleis opplever pasientane å ha gjennomgått livstrugande sjukdom? Ved Hjerteavdelingen på Haukeland Universitetssykehus blir det gjennomført ei studie på kvinner med gjennomgått hjerteinfarkt sin opplevde livskvalitet og mestring etter heimkomst.**

Frå 60 års alderen er kardiovaskulære sjukdommar den største trusselen mot eldre kvinners helse. Faktisk dør fleire kvinner av hjerte-karsjukdom enn av alle kreftsjukdommar til saman. Trass i dette viser det seg å vere manglande forsking rundt kvinner på dette feltet. Resultat frå studiar gjort hovudsakleg på menn har vist seg også å bli generalisert til kvinner. Denne studien har derfor kvinnehelse som fokus.

Dei tradisjonelle sjukelegheits- og dødelegheitsmål kan synast utilstrekkelege når helsetilstanden skal beskrivast. Ved å gjere bruk av pasienterfaringar i form av livskvalitetsforsking vil vi kunne utfylle dette bilete. Denne studien baserer seg på eigenvurdert helse og livskvalitet etter hjerteinfarkt som komplementert til tradisjonelle biomedisinske mål. Studiar har vist at helsepersonell og pårørande sin vurdering ikkje nødvendigvis stemmer overeins med slik pasienten ser det. At vi også inntek pasientens perspektiv i vår kliniske praksis blir derfor av største viktigheit.

Studien bygger på pasienterfaringar frå eldre kvinner som har gjennomgått ein livstrugande sjukdom; hjerteinfarkt. Studien er todelt der vi ved hjelp av spørjeskjema og intervju søkjer kunnskap om pasientens perspektiv på eiga helse og livskvalitet, samt innverknad av levevanar, symptom og andre konsekvensar av infarktet. Desse resultata blir også samanlikna med rapportert livskvalitet hjå normalbefolkninga. Korleis ei positiv livsinnstilling og mestring kan ha innverknad på helsa er også fokus for studien. Negative tankar og nedstemtheit sin effekt på kropp og sjukdomsforløp kan vere av stor klinisk tyding. Korleis ei positiv livsinnstilling, og evne til å mobilisere mestringsressursar, verkar inn kan imidlertid vere av minst like stor interesse.

Vi ser ein reduksjon i liggetida etter gjennomgått hjerteinfarkt dei seinare åra. Dette representerer store utfordringar både for pasient, pårørande og helsepersonell. Pasientens rett til informasjon og helsepersonell sin plikt til å gi denne informasjonen er tydeleggjort i lovverket. Dette framtvingar behovet for eit strukturert opplegg, men har vi kunnskap nok om korleis pasientane opplever sin situasjon etter livstrugande sjukdom til å kunne tilpasse opplegga mest mogeleg hensiktsmessig?

Prosjektet vil bidra til å sette søkjelys mot hjerteinfarkt som den største trusselen mot helsa til eldre kvinner, samt fokusere på korleis kvinnene sjølv, pårørande og vi som helsepersonell kan håndtere dette. Hovudmålet er å kunne bidra til auka kunnskap om kvinner sin opplevde livssituasjon etter hjerteinfarkt. Vidare at denne kunnskapen, basert på forskingsdata frå kvinner, skal kunne bidra til ei betra oppfølging.

**3 vitenskapelige artikler er publisert i 2006:**

Lenzen M, Scholte op Reimer W, Norekvål TM, De Geest S, Fridlund B, Heikkilä J, Jaarsma T, Mårtensson J, Moons P, Smith K, Stewart S, Strömberg A, Thompson DR, Wijns W
"Pharmacological treatment and perceived health status during 1-year follow
up in patients diagnosed with coronary artery disease, but ineligible for revascularization. Results
from the Euro Heart Survey on Coronary Revascularization."
Eur J Cardiovasc Nurs. 2006;5(2):115-21
PMID: 16530486

Scholte op Reimer WJ, Moons P, De Geest S, Fridlund B, Heikkilä J, Jaarsma T, Lenzen M, Martensson J, Norekvål TM, Smith K, Stewart S, Strömberg A, Thompson DR, Basel 2005 Nurses Cohort
"Cardiovascular risk estimation by professionally active cardiovascular nurses:

results from the Basel 2005 Nurses Cohort."
Eur J Cardiovasc Nurs. 2006;5(4):258-63
PMID: 16908217

Moons P, Norekvål TM
"Is sense of coherence a pathway for improving the quality of life of patients
who grow up with chronic diseases? A hypothesis."
Eur J Cardiovasc Nurs. 2006;5(1):16-20
PMID: 16298552

**10 forskningspublikasjoner i 2006:**

Norekvål, TM. Wahl, A. Fridlund, B. Wentzel-Larsen, T. Nordrehaug, JE. Hanestad, BR.
"Quality of Life in Female MI Survivors Compared to a General Population."
Poster at World Congress on Cardiology, Barcelona 2.-6. september. European Heart Journal, vol 27, suppl, p. 788

Lenzen, M., Scholte op Reimer, W., Norekvål, T.M., Stewart, S. Smith, K., Wijns, W.
"Pharmacological treatment and perceived health status during 1-year follow up in patients diagnosed with coronary artery disease, but ineligible for revascularization"
Poster at the World Congress on Cardiology, Barcelona 2.-6. september. European Heart Journal, vol 27, suppl, p. 788.

Norekvål, T.M., Strömberg, A., Hjellestad, B., Jaarsma, T.
"The European Heart Failure Management Programme Survey: Results from Norway."
Abstract akseptert som foredrag, 6th Annual Spring Meeting on Cardiovascular Nursing, Bergen 5.-6. May. European Journal of Cardiovascular Nursing May;5 Suppl 1:1, 12-13.

Norekvål, T. M., Moons, P., Scholte op Reimer, W.
"Vet sykepleierne sin egen risikofaktor for hjerte-karsykdom? – gjennomføring av en cohortstudie på 6th Annual Springmeeting on Cardiovascular Nursing."
Hjerteposten, 2-06: 38-39.

Isaksen, A., Norekvål, T. M.
"Alternative lindrende behandlingsmetoder ved refraktær angina pectoris."
Hjerteposten, 2-06:15-18.

Isaksen, A., Norekvål, T. M.
"Refraktær angina pectoris – en utfordring for pasienten."
Hjerteposten, 1-06: 6-7.

Norekvål, T.M.
"Kvinnor efter hjärteinfakt – hur mår de?"
Gjesteforeleser, Universitetet i Växjö 8. mars 2006

Norekvål, T. M.
"Women and Heart Disease"
Key note speaker at Hellenic Cardiology Conference, Tessaloniki 16. februar

Norekvål, T. M.
"Kvinner og hjertesjukdom – berre sliten eller sjuk?"
Faglig pedagogisk dag, Universitetet i Bergen 3. februar 2006

Norekvål, T. M.
"Women and the Heart"
Gjesteforeleser Katholieke Universiteit Leuven, Belgia 10. oktober

Forskningsprosjekt 911028:

# Preventiv kardiologi - kliniske studier med fokus på ernæring

Prosjektansvarlig: **Ottar Nygård** (onyg@helse-bergen.no), Universitetet i Bergen
Prosjektet er tilknyttet Nasjonal strategi for habilitering og rehabilitering i Nasjonal helseplan.

## Ernæring og hjertekarsykdom.

**Det er liten dokumentasjon for at "sunt kosthold" virkelig hjelper hjertepasienter. Ved Hjerteavdelingen gjennomfører vi flere prosjekter for å studere dette, og de første dataene vil foreligge i 2007.**

Kostholdets betydning for utvikling av hjertekarsykdom er velkjent. Derimot er det uavklart i hvilken grad kostholdet har betydning for pasienter med etablert hjertekarsykdom og som behandles med kolesterolsenkende medisiner.

Ernæring er et av satsingsområdene for Universitet i Bergen, og ved Hjerteavdelingen, Haukeland Universitetssykehus har vi siden år 2000 gjennomført flere kliniske studier for å studere betydningen av kostholdet hos hjertepasienter. Sammen med Stavanger Universitetssykehus har vi gjennomført en stor randomisert studie WENBIT der vi tester ut den kliniske nytten av B-vitamintilskudd til 3.100 hjertepasienter. Studien er avsluttet, og resultatene, som vil foreligge i 2007, vil avklare om ekstra tilskudd av B-vitaminer bedrer helsen til hjertepasientene.

I alt 2.400 av pasientene i WENBIT leverte ved oppstart av studien detaljopplysninger om kosthold via spørreskjema. Disse opplysningene vil sammen med øvrige studiedata kunne gi svar på om spesifikke kostholdsvaner knyttet til inntak av fett eller andre næringsemner har betydning for den kliniske prognosen. De første data vil foreligge i 2007-8.

Vi har i 2006 også gjort en ny studie der vi undersøker helseeffekten av et høyt inntak av fisk (laks). Resultatene fra denne og tidligere studier av fisk / laksediett vil også foreligge i 2007-8. Dette inkluderer samarbeidsprosjekter med andre avdelinger der vi blant annet undersøker om et høyt inntak av fet fisk er trygt og ikke gir økte konsentrasjoner i blod eller fettvev av miljøgifter.
I tillegg til økonomisk støtte fra involverte sykehusavdelinger, har prosjektene mottatt støtte fra Norges forskningsråd, LHL / Helse og Rehabilitering, Meltzerfondet, Locus for Hjerteforskning, Locus homocystein, Institutt for Indremedisin, og Programstyret for ernæring, ved Universitetet i Bergen.

**4 vitenskapelige artikler er publisert i 2006:**

B-Vitamin Treatment Trialists' Collaboration, B-Vitamin Treatment Trialists' Collaboration
"Homocysteine-lowering trials for prevention of cardiovascular events: a review
of the design and power of the large randomized trials."
Am Heart J. 2006;151(2):282-7
PMID: 16442889

Refsum H, Nurk E, Smith AD, Ueland PM, Gjesdal CG, Bjelland I, Tverdal A, Tell GS, Nygård O, Vollset SE
"The Hordaland Homocysteine Study: a community-based study of homocysteine,
its determinants, and associations with disease."
J Nutr. 2006;136(6 Suppl):1731S-1740S
PMID: 16702348

Mørkbak AL, Hvas AM, Lloyd-Wright Z, Sanders TA, Bleie O, Refsum H, Nygaard OK, Nexø E
"Effect of vitamin B12 treatment on haptocorrin."
Clin Chem. 2006;52(6):1104-11
PMID: 16613998

Ulvik B, Wentzel-Larsen T, Hanestad BR, Omenaas E, Nygård OK
"Relationship between provider-based measures of physical function and self-reported
health-related quality of life in patients admitted for elective coronary angiography."

Heart Lung 2006; 35(2):90-100
PMID: 16543037

**2 forskningsbiobanker er tilknyttet prosjektet:**

ID: 206 (FHI Biobankregisteret)
"HJERTEBIOBANKEN (Forskningsbiobank ved Hjerteavdelingen, Haukeland Universitetssykehus)"
Ansvarlig institusjon: Helse Bergen HF
Ansvarshavende: Nygård O
Etablert i 1999

ID: 163 (FHI Biobankregisteret)
"4S-biobanken i Bergen. The Scandinavian Simvastatin Survival Study"
Ansvarlig institusjon: Universitetet i Bergen
Ansvarshavende: Nygård O
Etablert i Før 1990

Forskningsprosjekt 911102:

# Utvikling av ny behandlingsmetode for atrieflimmer: Elektrisk isolasjon av lungevenene og venstre atrium med kateterablasjon

Prosjektansvarlig: **Ole-Jørgen Ohm** (oohm@helse-bergen.no), Helse Bergen HF
Prosjektet er tilknyttet Kateterbasert ablasjonsbehandling av hjertearytmier.

---

De siste fem år har vi behandlet 600 pasienter med atrieflimmer med isolasjon av lungevenene og venstre forkammer. Resultatene fra de første 72 pasienter viser i oppfølgingsperioden (10 måneder) at 61 % var helbredet og vel 81 % rapporterte om betydelig bedring. Komplikasjoner var sjeldne. Behandlingsmetoden er under stadig utvikling. Lengre oppfølgingstid er nødvendig for å se full nytte av behandlingen.

Atrieflimmer (flimmerhjerte) forekommer hyppig i befolkningen, er ofte sterkt symptomgivende og har store personlige og samfunnsmessige konsekvenser. Selv uten at det foreligger annen hjertelidelse enn rytmeforstyrrelsen, øker risikoen for hjerneslag 3-5 ganger og fordobler dødeligheten i de aktuelle aldersgrupper.

Fra år 2001 har vi tatt opp en ny metode for behandling av pasienter med atrieflimmer. Ny viten om mekanismene for atrieflimmer viser at hos et stort antall av disse pasientene, særlig i aldersgruppen 40-60 år, oppstår rytmeforstyrrelsen rundt innmunningen av samleårene (lungevenene) i venstre forkammer. Dette har gitt muligheter for en ny behandlingsmetode (radiofrekvensablasjon) med varig helbredelse.

Ved å føre tynne ledninger inn i hjertet fra blodårene i lyskene kan man med avansert datateknologi kartlegge impulsutbredelsen og mekanismen for rytmeforstyrrelsen. Deretter føres en spesialledning inn i hjertet. Ledningen kobles til en datastyrt generator som leverer høyfrekvent elektrisk energi (radiobølger) som ledes gjennom ledningen. Derved oppvarmes spissen av ledningen, og de elektriske ledningsbanene som forårsaker rytmeforstyrrelsen, brytes.

De siste fem år har vi behandlet 600 pasienter med atrieflimmer med denne metoden. Hensikten med prosjektet er at vi med ny teknologi bedre kan forstå mekanismene for rytmeforstyrrelsene, sikrere lokalisere de elektriske ledningsbanene i hjertet og dermed gi tilbud om helbredelse for en stor pasientgruppe.

Prosjektets hovedmål er å utvikle nye metoder (lungevene og venstre forkammer isolasjon med radiobølgeablasjon) for kurativ behandling av atrieflimmer. Tredimensjonalt registreringsutstyr, computer tomografi og intrakardial ultralyd anvendes som hjelpemidler ved isolasjonsprosedyren. Ved å belyse basale arytmimekanismer vil en kunne anvende disse for å studere de kliniske resultater som inkluderer suksessrate, tilbakefall, komplikasjoner og livskvalitetsundersøkelser. De første resultatene ble publisert i 2004 og 2005.

I 2006 ble det behandlet 200 pasienter med denne metoden. Resultatene vil fortløpende bli analysert ved langtidsoppfølging og risikofaktorer relatert til klinisk tilbakefall. Derved vil en bedre kunne velge ut hvilke pasienter som kan behandles med denne metoden og hvilke pasienter som er mindre egnet for en slik prosedyre. Prosjektet er mangeårig.

Hjerteavdelingen, Haukeland Universitetssykehus mottar pasienter fra alle helseregioner til denne behandlingen.

**15 forskningspublikasjoner i 2006:**

Chen J, Hoff PI, Rossvoll O, Ohm O-J.
"Results of catheter ablation using noncontact mapping and conventional pace mapping in patients with repetitive monomorphic ventricular tachycardia."

Europace 2006; 8 (suppl. 1), 242/6

Solheim E, Chen J, Hoff PI, Off M, Ohm O-J
"Significance of late recurrence of atrial fibrillation: Long term results"
Europace 2006; 8 (suppl. 1): 248/5. Abstrakt er akseptert som publikasjon i originalartikkel og publiseres i Pacing Clin Electrophysiol. Jan 2007.

Off M, Chen J, Solheim E, P, Hoff PI, Ohm O-J.
"A randomized study of the application of three-dimensional navigation in pulmonary vein isolation in patients with atrial fibrillation."
Europace 2006; 8 (suppl. 1):266/1.

Chen J, Off M, Solheim E, Schuster P, Hoff PI, Ohm O-J.
"Treatment of atrial fibrillation by achieving electrical tranquility of the posterior inter-pulmonary-vein atrium (ETPIA) based on isolation of the pulmonary vein."
Heart Rhythm 2006; 3 (issue 1):S201-202. Europace 2006; 8 (suppl. 1):266/6.

Chen J, Hoff PI, Off M, Solheim E, Ohm O-J.
"Early recovery of pulmonary vein potentials does not necessarily predict long-term recurrence of atrial fibrillation."
Europace 2006; 8 (suppl. 1):268/2.

Se tittel
"I desember 2006 ble det innsendt 8 abstrakt til vurdering for presentasjon ved to forestående internasjonale kongresser; Heart Rhythm, Denver, Colorado 09.-12.05.07 og Europace, Lisboa, 23.-27.05.07."

Chen J, Off MK, Solheim E, Schuster P, Hoff PI, Ohm O-J.
"Treatment of different types of atrial fibrillation by achieving electrical silence of the posterior interpulmonary-vein atrium (.....) based on isolation of the pulmonary vein."

Chen J, Hoff PI, Off MK, Solheim E, Ohm O-J.
"An alternative approach to obtaining a line of block between the mitral annulus and the pulmonary vein for treatment of left atrial flutter."

Solheim E, Off MK, Hoff PI, Ohm O-J, Chen J.
"Influence of cavotricuspid isthmus block on results of treatment for atrial fibrillation patients with clinically intercurrent atrial flutter."

Solheim E, Off MK, Hoff PI, Ohm O-J, Chen J.
"Electroanatomical mapping and radiofrequency catheter ablation of atrial tachycardia originating from the donor heart after orthotopic heart transplantation in a child."

Solheim E, Off MK, Hoff PI, Ohm O-J, Chen J
"Drug-induced atrial flutter during pulmonary vein isolation in patients with atrial fibrillation: To ablate or not?"

Solheim E, Off MK, Hoff PI, Ohm O-J, Chen J.
"Pulmonary vein potential conduction delay during segmental isolation procedrues for atrial fibrillation relates to vein anatomy, age and focal activity."

Solheim E, Off MK, Hoff PI, Ohm O-J, Chen J
"Is there a shortest optimal sampling period for complex fractionated electrogram mapping during atrial fibrillation?"

Chen J, Off MK, Solheim E, Hoff PI, Ohm O-J.
"Characterization of high-frequency complex fractionated electrogram maps in both atria during atrial fibrillation as a potential guide for ablation."

Ohm O-J, Gjesdal K, Rossvoll O, Bugge E, Berntsen RF, Vist GE, Johansen M, Norderhaug IN.
"Kurativ kateterbehandling av atrieflimmer."
Rapport nr. 15-2006 side 1-45. ISBN 82-8121-107-05. ISSN 1503-9544.

Forskerutdanning - dr.grad 911169:

# Hjerteaffeksjon ved myasthenia gravis

Prosjektansvarlig: **Jone Furlund Owe** (jfow@helse-bergen.no), Universitetet i Bergen

**Myasthenia gravis (MG) er en autoimmun sykdom der autoantistoffer mot acetylkolinreseptor i den nevromuskulære overgang påvirkes spesifikt. Imidlertid finnes indikasjoner på at også hjertemuskulatur påvirkes ved MG, og i dette prosjektet undersøkes kliniske og epidemiologiske aspekter ved MG, for om mulig å påvise hjerteaffeksjon ved MG.**

Myasthenia gravis (MG) er en relativt sjelden sykdom, med forekomst på rundt 450 personer på landsbasis. Hos flesteparten av disse pasientene produserer kroppen antistoffer mot egne antigener, nemlig acetylkolinreseptorer av nikotin type. Disse reseptorene er ansvarlige for signaloverføring fra nerve til muskel, og når reseptorene angripes av antistoffer svekkes denne signaloverføringen. Følgelig får man en muskulær trettbarhet. Denne trettbarheten bedres ved hvile.

Hjertemuskulatur inneholder acetylkolinreseptorer av muskarin type, og påvirkes i utgangspunktet ikke av antistoffene en finner hos MG-pasienter. Imidlertid er det gjort mange studier på hjertefunksjon hos MG-pasienter, og man har funnet tegn til at MG også påvirker hjertefunksjon. Disse studiene har sett på EKG, ultralyd, andre antistoffer i tillegg til acetylkolinreseptor-antistoffer samt obduksjonsfunn. Felles for studiene er at de gir mistanke om - men kan ikke entydig bekrefte - at hjertemuskulatur påvirkes ved MG.

I dette prosjektet, som dels er epidemiologi og dels klinisk forskning, søker vi å finne mer håndfaste bevis for påvirkning av hjertefunksjon ved MG. Epidemiologisk gjøres dette ved å undersøke dødsårsaker - medvirkende og underliggende - hos MG pasienter døde over en 50-års periode. Pasientene blir sammenlignet med en kontrollgruppe fra samme register.

Klinisk vil studien omfatte undersøkelse av en gruppe MG-pasienter og en tilsvarende kontrollgruppe. Disse vil bli undersøkt med EKG, konvensjonell hjerteultralyd samt vevsDoppler. VevsDoppler kan karakterisere hjertemuskelfunksjon i små deler av hjertet, og ved hjelp av disse undersøkelsene ønsker vi å se om kontraktiliteten i hjertemuskulatur er forskjellig hos MG-pasienter sammenlignet med en helt frisk kontrollgruppe.

**3 vitenskapelige artikler er publisert i 2006:**

Owe JF, Daltveit AK, Gilhus NE
"Causes of death among patients with myasthenia gravis in Norway between 1951 and 2001."
J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2006;77(2):203-7
PMID: 16421123

Owe JF, Sanaker PS, Naess H, Thomassen L
"The yield of expanding the therapeutic time window for tPA."
Acta Neurol Scand. 2006;114(5):354-7
PMID: 17022786

Owe JF, Daltveit AK, Gilhus NE
"Does myasthenia gravis provide protection against cancer?"
Acta Neurol Scand Suppl. 2006;183:33-6
PMID: 16637926

**1 forskningsbiobanker er tilknyttet prosjektet:**

ID: 784 (FHI Biobankregisteret)
"Hjerteaffeksjon ved myasthenia gravis"
Ansvarlig institusjon: Helse Bergen HF
Ansvarshavende: Gilhus NE
Etablert i 2004

Forskerutdanning - dr.grad 911179:

# Risk markers in Acute Coronary Syndromes-evaluation of factor XII as a prognostic marker

Prosjektansvarlig: **Volker Pönitz** (povo@sir.no), Helse Stavanger HF

## RACS (Riscs in Acute Coronary Syndrome)

**Risikostratifisering blant pasienter med et akutt koronart syndrom (ACS) forblir en stor klinisk utfordring. Målet for denne studien er å undersøke den prognostiske verdien av aktivert faktor XII (XIIa) hos pasienter innlagt med brystsmerter og hjerteinfarkt.**

Aktivert faktor XII (XIIa) er en faktor i blodet som har stor betydning i forbindelse med koagulasjonssystemet. I tillegg har XIIa også innflytelse på forskjellige andre betennelses- og koagulasjonsprosesser.

Nyere forskning viser at XIIa også er knyttet til koronar hjertesykdom, og at økt nivå av XIIa målt etter et hjerteinfarkt er assosiert med økt risiko for utvikling av nye infarkter senere i forløpet. Dyrestudier tyder på at XIIa kan har årsakssammenheng med selve blodproppdannelsen i hjertekarene.

I de siste årene har det vist seg at XIIa foreligger i forskjellige former i blodet. Målsettingen for studien er å undersøke den prognostiske verdien av forskjellige former av aktivert factor XII hos ved pasienter innlagt med brystsmerter og hjerteinfarkt.

871 pasienter er inkludert i studien i forbindelse med innleggelse med hjerteinfarktsuspekte brystsmerter. Blodprøver for bestemmelse av forskjellige former av XIIa er tatt ved innleggelsen og 4 dager etterpå. Pasientene er fulgt opp i 2 år med nøye registrering av nye symptomer og hendelser.

Foreløpige resultater: Ca. 50 % av pasientene har gjennomgått et akutt hjerteinfarkt ved innleggelsen. Oppfølging viser at forhøyede verdier av en spesiell form av XIIa tatt rett etter innleggelsen er assosiert med sterkt økt risiko for å utvikle ny hjerterelatert hendelse i løpet av 30 dager sammenliknet med pasienter med lave XIIa verdier. Denne risikoøkning observeres så vel blant pasienter med infarkt ved innleggelsen, men overraskende også blant pasienter innlagt uten infarkt. Derimot viser denne formen av XIIa bare en svak evne til å forutse nye hjertehendelser i løpet av en 2-års oppfølgingsperiode.

Ved langtidsoppfølging viser derimot en annen form av XIIa, som er fritt sirkulerende i blodet, sterk prognostisk verdi mht død i denne perioden. I tillegg har vi undersøkt innflytelsen på XIIa nivå av forskjellige behandlingsregimer ved akutt hjerteinfarkt. I 2 substudiene kan vi vise at noen former av XIIa stiger rett etter både blokking av koronarkar (PCI) og etter oppløsende behandling av blodpropper i hjertekarene (trombolyse), mens andre former av XIIa viser seg uendret etter slike intervensjoner.

Sammenfattende bekrefter våre resultater funn i tidligere, mindre studier, som har vist XIIas potensiale som risikomarkør hos koronarpasienter med hjerteinfarkt. Utover denne prediktive evne hos pasienter med hjerteinfarkt tyder våre resultater også på, at XIIa kan brukes som risikomarkør hos pasienter med brystsmerter, men uten allerede etablert hjerteinfarkt. I tillegg er det sannsynlig at XIIas forskjellige former vil kunne bidra til videre og mer nøyaktig risikostratifisering av forskjellige pasientpopulasjoner.

**1 vitenskapelige artikler er publisert i 2006:**

Pönitz V, Pritchard D, Grundt H, Nilsen DW
"Specific types of activated Factor XII increase following thrombolytic therapy

with tenecteplase."
J Thromb Thrombolysis. 2006;22(3):199-203
PMID: 17111198

**6 forskningspublikasjoner i 2006:**

Aarsetoey H, Pönitz V, Grundt H, Pritchard D, Staines H, Harris W, Nilsen D
"No protection of a high omega-3 index following an acute myocardial infarction."
Atherosclerosis Suppl. 2006, Volume 7, Issue 3, June 2006, p. 449.

Aarsetoey H, Pönitz V, Grundt H, Staines H, Harris W, Nilsen D.
"No protection against new cardiac events of a high omega-3 index in patients presenting with an acute coronary syndrome"
AHA Scientific Sessions 11/2006, Chicago, USA

Pritchard D, Pönitz V, Brügger-Andersen T, Grundt H, Nilsen D
"Activated Factor XII Type A Strongly Predicts All Cause Mortality after Hospitalisation with Chest Pain."
AACC Annual Meeting, 2006, Chicago, Abstract nr. D52.

Pönitz V, Pritchard D, Brügger-Andersen T, Grundt H, Nilsen D
"Changes In Activated Factor XII From Admission To Day 4 Strongly Predict Recurrent Troponin-T Positive Cardiac Events At 30 Days Following Admission For Myocardial Infarction."
Pathophysiol Haemos Thromb 2006; 35:199-248

Pönitz V, Brügger-Andersen T, Pritchard D, Grundt H, Nilsen D
"Activated Factor XII type A strongly predicts all cause mortality after hospitalisation with TnT negative chest pain"
ESC/World Conference of Cardiology, Barcelona Sept.6th, Abstract nr 5115

Brügger-Andersen T, Pönitz V, Pritchard D, Grundt H, Nilsen D
"B-Type Natriuretic peptide is a predictor of all cause mortality at long-term follow-up after hospitalization with acute chest pain"
ESC/World Conference of Cardiology, Barcelona Sept.5th, Abstract nr 3449

**1 forskningsbiobanker er tilknyttet prosjektet:**

ID: 108 (FHI Biobankregisteret)
"RACS - Acute Coronary Syndromes"
Ansvarlig institusjon: Helse Stavanger HF
Ansvarshavende: Nilsen D
Etablert i 2002

Prosessmidler 970008:

# Optimalisering av analgetikabehandling hos kreftpasienter

Prosjektansvarlig: **Jan Henrik Rosland** (jhro@haraldsplass.no), Haraldsplass Diakonale Sykehus
Prosjektet er tilknyttet Kompetansesenter for lindrende behandling.
Prosjektet er tilknyttet Nasjonal strategi for kreftområdet i Nasjonal helseplan.

---

## Optimalisering av medikamentell behandling for kreftsmerter

**Paracetamol er en grunnstein i all smertebehandling, men det finnes ingen dokumentasjon for at paracetamol har noen effekt hos pasienter som bruker store doser opioider. I dette prosjektet vil vi sammenlikne smertelindring hos langtkomne kreftpasienter med og uten paracetamol for å avklare hvilken nytteeffekt paracetamol har i denne pasientgruppen.**

Mer enn 3/4 av pasienter med langtkommet kreft har behandlingstrengende smerter. Derfor er god smertelindring et av de viktigste tiltak for bedre livskvalitet. I over 20 år har prinsippene for adekvat smertebehandling vært bygget på WHOs smertetrapp der paracetamol utgjør første trinn. Når smertene øker, legges andre medikamenter til, men paracetamol beholdes i en fast dose.
Det finnes ingen entydig dokumentasjon for at paracetamol har nytteeffekt hos pasienter som bruker store doser opioider. I praksis blir pasientene oftest stående på paracetamol så lenge de orker å ta tabletter.

En avklaring av paracetamols nytteeffekt i kombinasjon med store doser opioider er derfor helt avgjørende for en meget stor pasientgruppe.

Studien er ennå ikke startet, men vil vi trenge å undersøke i overkant av 30 pasienter. De vil i en periode på noen dager få smertebehandling med morfin og paracetamol, og i en annen periode med morfin og placebo (narretabletter). Dersom vi ikke klarer å finne noen forskjell i smertelindring eller bivirkninger, vil dette bety at paracetamol kan kuttes ut, og pasientene kan spares for mange tabletter daglig.

Prosjektet er knyttet opp mot et EU prosjekt (EPCRC) som skal oppdatere retningslinjer for behandling av smerter hos kreftpasienter.

**1 forskningsbiobanker er tilknyttet prosjektet:**

ID: 1149 (FHI Biobankregisteret)
"Paracetamol opptak hos kreftpasienter"
Ansvarlig institusjon: Haraldsplass Diakonale Sykehus
Ansvarshavende: Rosland Jan Henrik
Etablert i Ukjent

Korttidsstipend 911293:

# Diagnostisk utbytte av endobronkial ultralyd ved utredning av mistenkt malign sykdom i lungene der forandringene ikke er synlig bronkoskopisk

Prosjektansvarlig: **Kjetil Roth** (ketr@helse-bergen.no), Helse Bergen HF
Prosjektet er tilknyttet Nasjonal strategi for kreftområdet i Nasjonal helseplan.

## Prediktorer for økt treffprosent ved bronkoskopi.

**Bronkoskopi er den vanligste måten å undersøke forandringer i lungene der man mistenker kreftsykdom. Dette studiet ser på treffprosent ved bronkoskkopi, hvilke faktorer som predikerer økt treffprosent og hva som er optimal prøvetakningsmetode ved bronkoskopi.**

Alle 1438 bronkoskpiene som ble utført ved Haukeland universitetssykehus i 2003 og 2004 ble gjennomgått.

Inklusjonskriterier i studien: Indikasjon for bronkoskopi var utredning av fortetninger i lungene der man mistenker kreftsykdom. Endelig diagnose var ondartet sykdom i lunge påvist ved patologisk undersøkelse eller ved klinisk oppfølging.

Eksklusjonskriterier: Ingen prøvetakning ved bronkoskopi. Kun første bronkoskopi ble inkludert hos pasienter med repeterte bronkoskopier.

Tre hundre og seksti tre pasienter ble inkludert. Kreftsykdom ble påvist i første bronkoskopi hos 44,9 %. Av dem med synlige forandringer bronkoskopisk ble 76.6 % påvist ved første bronkoskopi, 34,4 % der man så forsnevring eller innbuktning av luftrøret og 16,7 % hos dem uten noen synlige forandringer.

I en multivariat analyse var synlige forandringer og lesjonens størrelse signifikante prediktorer for økt treffprosent når vi justerte for alder, kjønn, avstand til carina og hvilken lapp lesjonen lå i.

De ulike prøvetakningsmetodene som ble benyttet under bronkoskopi var biopsi, finnålsaspirat, børste og skyllevæske. Da få bronkoskopier ble utført med alle metodene valgte vi å sammenligne par av undersøkelsesmetoder. Biopsi og finnål hadde høyeste treffprosent (83,7 % ved synlige forandringer og 54,2 % uten sikre synlige forandringer). Tillegg av børste og skyllevæske gav ingen signifikant økning i treffprosent for ondartet sykdom når biopsi og finnålsaspirat ble tatt. Kombinasjonen av biopsi og finnål var signifikant bedre enn resultatene av biopsi og finnål hver for seg.

Konklusjon: Treffprosenten ved bronkoskopi var 76,6 % ved bronkoskopisk synlige forandringer, 34,4% der man så forsnevring eller innbuktning og 16.7% uten noen synlige forandringer. Økt størrelse og synlig tumor ved bronkoskopi var signifikante prediktorer for økt treffprosent. Kombinasjon av biopsi og finnålsaspirat var optimal prøvetakningsmetode.

Prosjektet danner det historiske grunnlaget for det prospektive prosjektet "Diagnostisk utbytte av endobronkial ultralyd ved utredning av mistenkt malign sykdom i lungene der forandringene ikke er synlig bronkoskopisk". Her randomiseres pasientene til vanlig undersøkelse eller bruk av ultralyd-miniprobe ved utredning av forandringer i lungene der man mistenker ondartet sykdom, men ikke finner sikre forandringer bronkoskopisk. Det er nå inkludert 161 pasienter i studien ved Haukeland universitetssykehus og ved Ålesund sykehus.

**1 forskningspublikasjoner i 2006:**

Roth K, Hardie J, Leh F, Andreasen A, Eagan T
"Bronchoscopy in Patients with Malignant Lung Disease - Predictors of Diagnostic Yield in Different Sampling Techniques"
Abstraktbok American Thoracic Society 2006 (3), A94.

Forskerutdanning - dr.grad 911019:

# Hvordan forbedre blodplatekonsentrater for transfusjon?

Prosjektansvarlig: **Esben Seljeskog** (sees@ext.sir.no), Helse Stavanger HF

**1 vitenskapelige artikler er publisert i 2006:**

Seljeskog E, Hervig T, Mansoor MA
"A novel HPLC method for the measurement of thiobarbituric acid reactive substances (TBARS). A comparison with a commercially available kit."
Clin Biochem. 2006;39(9):947-54
PMID: 16781699

Forskerutdanning - dr.grad 911158:

# Prognose ved avansert rectum cancer, en nasjonal cohortstudie

Prosjektansvarlig: **Helgi Kjartan Sigurdsson** (sihk@sir.no), Helse Stavanger HF

**Forekomst av colorectal cancer har økt i den vestlige verden siste 40 år. Norge har for tiden høgest forekomst av colorectal cancer og her forsetter forekomsten å øke. Økt forekomst sammen med økende levealder gjør i all sannsynlighet at flere pasienter trenger palliativ behandling.**

Ved diagnosetidspunkt har en tredjedel av pasienter med rectal cancer (RC) avansert sjukdom. Enkelte pasienter kan ikke opereres og andre kan ikke få tilbud om definitiv kirurgi tross forbehandling med cellegift og/eller strålebehandling.

Prosjektet bygger på data fra Norsk Rektum Cancer Register og data fra Kreftregisteret der vi ser på palliativ behandling av pasienter med avansert RC diagnostisert i Norge fra 1997 til 2001. Totalt ble det diagnostisert 4831 pasienter med RC disse årene, der 386 pasienter ikke kunne få tilbud om kirurgi. 895 pasienter fikk utført palliativ reseksjon eller annen type operasjon.

Første artikkelen tar for seg de pasientene som ikke kunne opereres, men som fikk stråleterapi, cellegift eller ble observert ubehandlet. I denne gruppen er det hovedsakelig eldre pasienter der halvparten var 80 år eller eldre, median alder 80 år (72-86), i motsetning til median alder på 71 år (62-79) for alle pasienter diagnostisert med RC ($p<0.001$). Median overlevelse for denne gruppen er svært kort, 4,5 mnd (3,5- 5,4) uansett alder, kjønn eller om de var behandlet ved universitet, sentral, eller lokalt sykehus.

I andre artikkel ser vi på pasienter som blir operert i palliativ hensikt, enten med reseksjon eller avlastning i form av stomi.

Tredje artikkel tar for seg ressursbruk ved palliativ behandling av pasienter med RC diagnostisert i Helse Vest fra 1997 til 2001.

I fjerde artikkelen vil vi undersøke om pasienter med RC og innvekst i peritoneum har en annerledes overlevelse enn resten av kohorten.

**4 forskningspublikasjoner i 2006:**

Sigurdsson HK, Körner H, Dahl O, Skarstein A, Söreide JA
"Palliative Surgery in patients with Rectal Cancer - a National Cohort Study"
European Colorectal Society Congress Lisboa 2006

Sigurdsson HK, Körner H, Dahl O, Skarstein A, Söreide JA
"Makroskopisk tumor-innvekst i peritoneum ved Rectum cancer - Av klinisk betydning ?"
Kirurgisk Höstmöte Oslo 2006

Sigurdsson HK, Körner H, Dahl O, Skarstein A, Söreide JA
"Palliativ kirurgi ved avansert Rectum cancer - en nasjonal kohortstudie"
Kirurgisk Höstmöte Oslo 2006

Sigurdsson HK, Körner H, Dahl O, Skarstein A, Söreide JA
"Clinical Characteristics and Outcomes in Patients with Advanced Rectal Cancer - a National Prospective Cohort Study"
Diseases of the Colon and Rectum, inn Press 2007

Forskningsprosjekt 911233:

# Ressursorientert musikkterapi i psykiatrien, en randomisert studie

Prosjektansvarlig: **Brynjulf Stige** (brynjulf.stige@grieg.uib.no), Universitetet i Bergen
Prosjektet er tilknyttet Opptrappingsplanen for psykisk helse i Nasjonal helseplan.

## Meta-analyser angående effekten av musikkterapi vekker interesse

**Forskerne i prosjektet "Ressursorientert musikkterapi i psykiatrien, en randomisert studie" har i 2006 presentert publiserte meta-analyse-resultater på flere internasjonale konferanser. Det jobbes for tiden med en mer omfattende meta-analyse om musikkterapi i psykiatri, som vil kunne presisere sammenheng mellom diagnose, antall sesjoner og effekt.**

Musikkterapi er en relativt ny disiplin internasjonalt og foreløpig lite utbredt i norske psykiatriske institusjoner. Interessen er likevel økende, og i de siste årene har en del institusjoner valgt å tilsette musikkterapeuter. Dette aktualiserer behovet for forskning. Formålet med dette prosjektet er å utvikle kunnskap om effekter av ressursorientert musikkterapi for psykiatriske pasienter med lav terapimotivasjon. Eksperimentelle studier fra andre land har funnet positive effekter av musikkterapi for psykiatriske pasienter generelt. Denne studien vil forbedre gyldighet av resultat for norsk klinisk praksis.

I 2006 fortsatte forskerne med datainnsamlingen som begynte i 2005. I samarbeid med tre vestnorske psykiatriske institusjoner (totalt 6 musikkterapeuter) kom en i løpet av året fra 14 til 41 inkluderte pasienter. Viktige tema i møtene var fortsatt klinisk-musikkterapeutisk veiledning og diskusjon av praktiske rutiner med datainnsamlingen.

På grunnlag av meta-analyse-resultater publisert i 2005 ble forskerne i prosjektet i år invitert til å presentere resultatene på internasjonale konferanser, både i feltet musikkterapi og i feltet psykiatri. De to viktigste i denne sammenheng var et symposium på den 15th ISPS International Congress for the Psychotherapy of the Schizophrenia and Other Psychoses i Madrid og et foredrag på FMZ konferansen "Lärmende Stille im Kopf - Musiktherapie in der Psychiatrie" i München.

Det jobbes for tiden videre med en større og mer omfattende meta-analyse om musikkterapi i psykiatri, som vil kunne presisere sammenheng mellom diagnose, antall sesjoner og effekt. Det jobbes også med metodiske innovasjoner som vil komme ut av studien og som vil være viktig i framtidig forskning i relaterte felt – ved å måle bruk av terapeutiske prinsipper, ved å måle spesifikke terapeutiske effekter, og ved å forstå mulig innflytelse av deltakelse på en RCT på selve musikkterapien.

**7 forskningspublikasjoner i 2006:**

Gold, C.
"An overview of results and current issues in outcome research on music therapy for people with psychotic disorders."
Acta Psychiatrica Scandinavica, 114, 30-30.

Gold, C., Lygren, M., Karterud, I. M., & Petersen, I.
"Music therapy for psychotic patients: research and clinical perspectives."
Acta Psychiatrica Scandinavica, 114, 30-30.

Gold, C.
"Wirksamkeit von Musiktherapie bei Schizophrenie: Eine Übersichtsarbeit von randomisierten Studien."
Paper presented at the FMZ-Tagung "Lärmende Stille im Kopf - Musiktherapie in der Psychiatrie", Munich, Germany.

Gold, C.
"An overview of results and current issues in outcome research on music therapy for people with psychotic disorders."
Paper presented at the 15th ISPS International Congress for the Psychotherapy of the Schizophrenia and Other Psychoses, Madrid, Spain.

Gold, C., Lygren, M., Karterud, I. M., & Petersen, I.
"Music therapy for psychotic patients: research and clinical perspectives."
Paper presented at the 15th ISPS International Congress for the Psychotherapy of the Schizophrenia and Other Psychoses, Madrid, Spain.

Gold, C.
"Music therapy for people with psychotic disorders: Systematic review and meta-analysis of randomised trials."
Paper presented at the Unifob helse seminar, Marsteinen, Norway.

Gold, C.
"Musikkterapi for mennesker med schizofreni."
Paper presented at the Kulturuken på Bjørgvin DPS, Tertnes, Norway.

Forskningsprosjekt 911198:

# Spesifikk og uspesifikk nasal provokasjon samt slimhinnereaktivitet i nedre luftveier ved yrkesrelatert rhinitt hos bakere

Prosjektansvarlig: **Torgeir Storaas** (torgeir.storaas@helse-bergen.no), Helse Bergen HF

## Luftveisplager hos bakere

**Luftveisplager er svært vanlig hos de som arbeider i bakerier. Det er sammenheng mellom nesebetennelse, astma og mengde støv i bakeriene.**

I denne studien ønsket vi å finne ut hvordan det stod til i norske bakerier med hensyn til melstøv nivå, og bakernes luftveisplager. Vi ønsket å undersøke sammenhengen mellom yrkesutløst nesebetennelse og melstøvsnivå, allergi og nedre luftveisplager. Vi undersøkte også lungefunksjonen og slimhinnefølsomheten i luftveiene til bakerne.

Vi fant at antall med diagnosen yrkesutløst nesebetennelse varierte mellom 23 og 50 % alt etter hvilke kriterier vi la til grunn. Nesebetennelsen synes å komme før astmasymptomer. Vi fant en klar sammenheng mellom yrkesutløst nesebetennelse og astmasymptomer. Dette gjaldt for både de med allergi for yrkesallergener, og de uten påvist allergi. Når vi ordnet de ansatte i grupper etter hvor høyt gjennomsnittlig melstøv nivå de hadde arbeidet i det siste året, fant vi at luftveisplager, både fra nese og lunger, økte med økende melstøv nivå. Vi har også vist at denne sammenhengen også gjelder mellom melstøvsnivå og betennelsesreaksjon i neseslimhinnen målt med neseskylling. Vi fant altså mer betennelse i neseslimhinnen hos de med høyt nivå av melstøv i arbeidsatmosfæren enn de med lavere nivå. Denne stigningen kom allerede ved melstøvsnivå over 1 mg/m3.

Mindre enn halvparten av de som fikk diagnosen yrkesutløst nesebetennelse hadde positive allergitester. Vi fant heller ikke at det å ha en vanlig allergi gjorde at en lettere fikk luftveisplager. Til sammen hadde 30 % positiv allergitest for et yrkesallergen. Den vanligste årsak var forskjellige typer formidd som 20 % var positive for.

I motsetning til i nesen ser det ut for at allergi for yrkesallergener har mer å si for de nedre luftveier. Vi finner blant annet at de med en kombinasjon av hosting når de er på jobb, og allergi for hvete, har klart økt følsomhet i de nedre luftveier i forhold til de som enten bare har hosting eller bare er allergisk, eller ingen av delene.

Vi kan oppsummere med følgende: Yrkesutløst nesebetennelse er svært vanlig også i norske bakerier. Det er imidlertid et klart behov for internasjonalt å få utarbeidet en felles forståelse for hvilke kriterier som skal gjelde for å kunne stille diagnosen. Det er en tydelig sammenheng i vår undersøkelse mellom yrkesutløst nesebetennelse og astmasymptomer, og de som utvikler nesesymptomer i forbindelse med arbeid i bakerier bør følges opp med tanke på senere astmautvikling. Det er også samsvar mellom de subjektive neseplagene og objektive funn av betennelse i neseslimhinnen med bruk av neseskyllingsmetode.

Arbeidet med å redusere melstøv nivået i norske bakerier må fortsette, og grensen for høyest tillatte melstøv nivå bør sannsynligvis på sikt settes til mindre enn 1 mg/m3. I neseskyllingene har vi funnet støtte for at nivå av melstøv innvirker på grad av betennelse i neseslimhinnen.

Nesten hver tredje bakeriansatt har positive allergitester for yrkesallergener. Lagermidd er sannsynligvis viktige yrkesallergener i bakerier på Vestlandet. Imidlertid kan ikke-allergiske mekanismer for utløsning av luftveisplager hos bakere være vel så viktige som allergiske mekanismer, i hvert fall når det gjelder de øvre luftveier. Dette må tas hensyn til i undersøkelser av bakeriansatte, og i det videre forskningsarbeid.

I de nedre luftveier synes likevel allergi mot yrkesallergener å spille en viktig rolle.

**2 forskningspublikasjoner i 2006:**

Storaas T, Årdal L, Do TV, Florvaag E, Steinsvag SK, Irgens A, Aasen TB, Greiff L
"Nasal indices of eosinophilic and exudative inflammation in bakery-workers"
Clin Phys Funct Imaging (2007); 27: 23-29.

Storaas T, Irgens A, Steinsvag SK, Florvaag E, Årdal L, Do TV, Greiff L, Aasen TB
"Bronchial reactivity in bakery workers"
ERS 2006, Munchen

Forskerutdanning - postdoc 911185:

# Hypertensjon og koronar aterosklerose

Prosjektansvarlig: **Eva Marianne Staal** (slea@sus.no), Helse Stavanger HF

**Høyt blodtrykk er en viktig risiko faktor for hjerte- og karsykdommer. Men hvordan høyt blodtrykk påvirker utvikling og prognose av forsnevringer i hjertets blodårer hos pasienter med brystsmerter (stabil angina pectoris) er ikke kartlagt og dette prosjektet vil søke å belyse dette nærmere.**

Brystsmerter ved anstrengelse kan være et tegn på at det er forsnevringer i pulsårene som forsyner hjerte med blod. I hvile er blodforsyningen ofte tilstrekkelig til tross for at blodårene er forsnevret. Men når pasienter anstrenger seg og hjerte trenger mer surstoff til arbeidet, oppstår surstoffmangel og dermed brystsmerter. I medisinsk fagspråk heter det stabil angina pectoris.

Forsnevringene i blodårene består av avleiringen av blant annet fett og kalk, populært ofte kalt åreforkalkning, eller aterosklerose på medisinsk fagspråk. Det er velkjent at risikofaktorer for aterosklerose og dermed angina pectoris er blant annet mannlig kjønn, røyking, forhøyet kolesterol, sukkersyke, familiebelastning og høyt blodtrykk. Men hvordan høyt blodtrykk påvirker utvikling og prognose av arteriosklerose i hjertets pulsårer hos pasienter med stabilt angina pectoris er ikke kartlagt. Dette forskningsprosjektet vil fokusere på sammenhengen mellom høyt blodtrykk og aterosklerose i hjertets pulsårer.

Fra 2002 er informasjon om alle kliniske og angiografiske funn hos pasienter henvist til hjertekateterisering (kontrastundersøkelse av hjertets blodårer) lagret i en database på Hjerteavdelingen, Haukeland Universitetssykehus. Analyse av alle pasienter som gjennomgikk en hjertekateterisering i 2003 på grunn av stabil angina pectoris viser at halvparten av pasientene har selvrapportert høyt blodtrykk. I tillegg er det påfallende at det er en tydelig kjønnsforskjell. Hos 82 % av mannlige pasienter kan det påvises en eller flere forsnevringer i kranspulsårene i motsetning til hos 54 % av kvinnelige pasienter. Med tanke på forskjellige måter til å måle blodtrykk, ble det tydelig at pulstrykk (det betyr forskjell mellom den høyeste (systolisk) og laveste (diastolisk) blodtrykk) målt i hovedpulsåren i løpet av hjertekateteriseringen er assosiert med det å ha forsnevringer i alle 3 hovedkranpulsårene: å ha en 10 mmHg høyere pulstrykk betyr en 11 % høyere risiko for dette.
I forskningsprosjektet vil også alle kontrastundersøkelsene av hjertets blodårer bli reanalysert med et spesielt karanalyseprogram hvor også utbredelse av aterosklerose i kartreet kan studeres mer detaljert enn det som gjøres rutinemessig ved sykehus i dag. Dette vil bli gjort for å vurdere om pasienter med høyt blodtrykk har en annen aterosklerose profil i hjertet enn pasienter med normalt blodtrykk.

Pasientene som inngår i prosjektet vil bli fulgt opp i 5 år med tanke på hjerte- og karhendelser (slag, hjerteinfarkt, kardiovaskulær død) gjennom det regionale Hjerte-kar-slag registeret-Helseregion Vest. Dette for å bedømme hva slags prognostisk betydning høyt blodtrykk har i denne pasientgruppen. Det er påvist i dyreksperimentelle undersøkelser at høyt blodtrykk er årsak til at de minste blodårene i hjertet, som forsyner de separate hjertemuskelcellene med blod, blir ødelagt. Muskelcellene blir erstattet av bindevev og hjertemuskelen blir stivere. Disse små blodårene kan ikke undersøkes med en røntgenkontrastundersøkelse. Det er mulig at pasienter med høyt blodtrykk som plages med brystsmerter uten at det påvises betydningsfulle innsnevringer i de store kranspulsårer i hjertet har forandringer i disse små pulsårene. Dette skal i vårt prosjekt undersøkes videre med magnettomografisk undersøkelse (MRI).

Prosessmidler 970001:

# Stenoser i intrarenale arterier kartlagt ved postmortale studier.

Prosjektansvarlig: **Ståle Sund** (stale.sund@helse-forde.no), Helse Førde HF

## Forsnevringer i pulsåregrener i nyrene: Mulig betydning for sykdom.

**Det er kjent at åreforkalkningssykdom kan bidra både til nyresvikt og til forhøyet blodtrykk, som begge er utbredte sykdomstilstander i befolkningen. Ved denne undersøkelsen ønsker man å kartlegge forandringer i pulsårene i nyrene og deres mulige betydning for utviklingen av disse sykdommene.**

Man vil i denne studien undersøke pulsåregrenene inne i nyrer som er tatt ut fra avdøde personer. Undersøkelsen skjer først ved røntgenfotografering av kartreet etter innsprøytning av kontrastmiddel, og deretter ved hjelp av avstøpningsmodeller som består av herdet plast.

Man vil også kartlegge vevsforandringer i de samme nyrene ved mikroskopisk undersøkelse. Disse forandringer inkluderer grad av åreforkalkningssykdom i nyrens blodårer og arrdannelser i nyrevevet. Nyrene som blir undersøkt stammer fra avdøde personer som blir obdusert etter anmodning fra klinisk avdeling ved sykehuset.

Målsetningen med studiet er å bidra til øket forståelse av 1) sammenhengen mellom karforandringer og arrdannelse i nyrene hos pasienter med åreforkalkningssykdom, og 2) sammenhengen mellom de påviste forandringer og utvikling av nyresvikt og forhøyet blodtrykk. Pasientopplysninger hentes fra sykehusjournalene.

En av forfatterne, dr. Dejan Ignjatovic, har bakgrunn som kirurg og har erfaring med lignende studier av andre typer indre organer; han har nylig levert sin doktorgradsavhandling til Universitetet i Bergen på dette emnet. Prosjektleder (dr. Ståle Sund) er spesialist i patologi og har tidligere avlagt medisinsk doktorgrad ved Universitet i Oslo, på studier av mikroskopiske forandringer i nyrer fra friske nyregivere ved transplantasjon, og av forandringer i transplanterte nyrer. Medarbeider dr. Astrid Dale er spesialist i indremedisin og i nyresykdommer.

Studien er godkjent av den regionale etiske komité og vil kunne starte opp forhåpentlig innen første kvartal av 2007. Undersøkelsene med publikasjon av resultater vil finne sted ila. 2007 og 2008.

Prosessmidler 970006:

# Behandlingseffekt av erytrocyttoferese sammenlignet med fullblodstapping hos pasienter med hemakromatose

Prosjektansvarlig: **Tatjana Sundic** (tatjana.sundic@helse-fonna.no), Helse Fonna HF

## Behandling av hemokromatose

**Hva er best behandling for pasienter med hemokromatose; vanlig fullblodtapping eller maskinell fjerning av de røde blodcellene alene?**

Hemokromatose (jernoverskudd, ofte kalt vikingsyken) er den hyppigst forekommende arvelige tilstand i Norge. Det er usikkerhet om hvordan tilstanden skal diagnostiseres, forebygges og behandles.

Store jernlagre i en pasient vil over tid kunne føre til alvorlig organskade, særlig i lever. Fordi de røde blodlegemene inneholder mye jern, er det logisk og enklest å behandle tilstanden ved å fjerne røde blodceller. Kroppen vil da erstatte disse blodcellene, og jernet som går inn i de nydannete røde blodcellene blir hentet fra kroppens jernlagre. I startfasen er det nødvendig med hyppige blodtappinger, mens det i vedlikeholdsfasen kan tappes blod mye sjeldnere. Ofte er behandlingen livslang.

Vi har nå mulighet til å tappe ut røde blodceller alene. Dette gjøres ved maskintapping – og teknikken kalles aferese. Ved maskintapping kan dobbelt så mange blodceller fjernes som ved fullblodtapping. Vår undersøkelse går ut på at vi på en vitenskapelig måte (ved utvelgelse av pasienter og loddtrekning av behandlingsform) vil sammenligne de to behandlingstypene. I tillegg til effekter på jernlagre og andre forhold ved jernomsetningen, registrerer vi symptomendringer og bivirkninger hos pasientene. Vi studerer også de økonomiske aspektene ved behandlingen – for eksempel verdien av sjeldnere fremmøter ved maskintapping mot kostnader av selve maskinen og tappesettene.
Vi har invitert både sykehus i Helse Vest og utenfor vår helseregion til å delta. Foreløpig deltar Haugesund Sjukehus, Haukeland universitetssjukehus og Akershus universitetssykehus. 13 pasienter er hittil med, og dette antallet er økende. Vi har innledet samarbeid med Norsk hemokromatoseforbund (pasientforeningen) og vi tror at dette vil være gunstig for studien videre.

**1 forskningsbiobanker er tilknyttet prosjektet:**

ID: 1357 (FHI Biobankregisteret)
"Hemokromatosebiobanken"
Ansvarlig institusjon: Helse Fonna HF
Ansvarshavende: Sundic , Tatjana
Etablert i 2006

Korttidsprosjekt 911287:

# Skin explant model of graft versus host disease

Prosjektansvarlig: **Lisbeth Sviland** (lsvi@helse-bergen.no), Helse Bergen HF

## En modell for å studere transplantat-mot-vert sykdom i hud.

**Transplantasjon med stamceller fra benmarg er en etablert behandling for maligne blodsykdommer, men enkelte pasienter utvikler alvorlig transplantat-mot-vert-sykdom. Overlege L. Sviland deltar i en internasjonal forskningsgruppe som bruker en hud model for å identifisere pasienter med økt risiko for å utvikle sykdommen.**

Stamcelletransplantasjon er ofte den eneste kurative behandling for alvorlige og dødelige blodsykdommer. I Europa utføres 4-6000 allogene transplantasjoner hvert år og de fleste av disse pasientene lider av blodkreft – leukemi. Allogen transplantasjon betyr overføring av bloddannende stamceller fra en giver til en pasient og ofte er denne giver i slekt med pasienten, som regel søsken. Ubeslektede givere kan også brukes hvis vevstypen er lik, men det er da større risiko for bivirkninger. Det viktigste problemet etter transplantasjon er utvikling av transplantat-mot-vert sykdom hvor donors blodlegemer reagerer mot verten. I første omgang er huden affisert av tranplantat-mot-vert sykdom, men den kan også skade lever, tarm og lunger. Sykdommen har en dødelighet på 30 til 50 % og selv om vi forstår årsaken til sykdommen er det fremdeles mye vi ikke vet om sykdomsmekanismen og hvorfor noen pasienter utvikler alvorlige symptomer og andre ikke.

Overlege Sviland har i samarbeid med haematologer ved University of Newcastle upon Tyne utviklet en in vitro hud model for transplantat-mot-vert sykdom. I denne modellen taes en hudbiopsi fra pasienten før stamcelletransplantasjonen og hudbiten dyrkes sammen med stamceller fra donor i 3 dager. Hudbiten blir så fiksert, snittet, farget og gradert histologisk for tegn til transplantat-mot-vert sykdom. Denne modellen kunne forutsi transplant-mot-vert sykdom i 82 % av pasienter fra en studie utført i Newcastle. På bakgrunn av disse resultatene har EU finansiert flere samarbeidsprosjekter med andre forskningsgrupper i Europa. Dr Sviland ved avdeling for patologi, Haukeland Universitetssykehus får tilsendt hudbiopsier fra transplantasjonssentre i England, Tyskland og Østerrike. Her blir de snittet, farget og gradert og i tillegg brukes flere antistoffer for å undersøke nærmere sykdomspatogenesen. En tekniker i halv stilling har vært ansatt for å undersøke disse biopsiene nærmere med bruk av immunhistokjemi og antistoffer rettet mot apoptose markører, cytokiner og andre faktorer i hud som er påvist å være relatert til utvikling av transplantat-mot-vert sykdom. Dr Sviland har analysert hudbiopsiene farget med de forskjellige antistoffene og resultatene blir sendt til en felles database ved universitetet i Newcastle hvor også alle kliniske opplysninger samles. På denne måten kan en korrelere klinikken med biopsi resultatene.

I løpet av 2006 er biopsier fra pasienter fra Regensburg i Tyskland og Newcastle i England blitt analysert. Apoptose er tydelig en viktig komponent i utviklingen av transplantat-mot-vert sykdom og en økning i antall celler som uttrykker apoptose markører i hudmodellen er forbundet med økt mortalitet etter stamcelletransplantasjon. I tillegg sees også et redusert antall Langerhans celler i hud i denne pasientgruppen. Disse data viser at hudmodellen er en nyttig modell til å studere transplantat-mot-vert sykdom og immunhistokjemi kan brukes sammen med vanlig histologi til å identifisere pasienter som har økt risiko for å utvikle sykdommen. Slike pasienter trenger en mer intensiv immunsupprimerende behandling i en periode etter stamcelletransplantasjon for å forhindre alvorlig transplantat-mot-vert sykdom.

**1 forskningspublikasjoner i 2006:**

Schulz U, Sviland L, Fick E, Karrer S, Szeimes RM, Weiderer P, Holler E.
"Assessment of apoptosis and cellular infiltrates in skin GVHD"
Bone Marrow Transplantation 2006;37(suppl 1):S87

Forskerutdanning - dr.grad 911166:

# Brystkreft, ApoD og andre prognostiske faktorer - en klinisk, prognostisk og kvantitativ molekylærpatologisk studie.

Prosjektansvarlig: **Håvard Søiland** (soha@sir.no), Helse Stavanger HF
Prosjektet er tilknyttet Nasjonal strategi for kreftområdet i Nasjonal helseplan.

---

**Brystkreftceller utrykker og produserer mange ulike protein. Apolipoprotein D er eit av dei proteina som 30-50 % av brystkreft pasientane produserer i kreftcellene. Vi veit ikkje betydinga av denne produksjonen, men tidligare undersøkingar tyder på at det kan ha betyding for utsiktene til pasientane og effekten av behandling med tamoxifen.**

Brystkreft er framleis den hyppigaste kreftforma hjå kvinner i den vestlege verda. Denne krefttypen er svært heterogen og mange undergrupper av pasientar eksisterar difor. Undergruppene vert danna mellom anna på grunnlag av ulike protein som vert uttrykt i dei ulike svulstane.

Apolipoprotein D (ApoD) er eit glykoprotein med molekylvekt 24 kD. Det vert produsert i dei fleste vev i fosterutviklinga, mens i det ferdige differensierte vev, er det spesielt uttrykt i kjertlar med apokrint opphav( t.d. brystkjertelen), i steroidproduserande organ slik som binyrer, i fibroblaster som ikkje er aktive og i regenerande nervevev.

ApoD er eit apolipoprotein som ikkje liknar dei andre apolipoproteina i struktur og funksjon, og er tenkt til å ha tre ulike funksjonar. Det er for det første et transportmolekyl og/eller lagringsmolekyl for bilirubin, progesteron med derivat og den umetta feittsyra; arachidonsyre. Denne syra er utgangspunkt for ei rekke lokaltverkande hormon som vi veit blir brukt til å fremja kreftcellevekst og spreiing. I tillegg er det vist at ApoD kan binde tamoxifen, som er et medikament som er mykje brukt i behandling av brystkreft. For det andre kan det påverka signalomforminga frå cellemembranen til kjernen i den såkalla MAP-kinase signalveien. Den tredje funksjonen er at det har ein eigen proteinspaltande effekt, noko som kan ha betyding for mikromiljøet rett utanfor kreftcellene. Det kan igjen ha betyding for kreftcellene sin evne til å spreia seg.

Det er såleis ikkje avklart endå om det er gunstig eller ugunstig for pasienten om ApoD er uttrykt i cellene til brystkreftpasientane. Dessutan kan det vera viktig å stadfesta betydinga av lokalisasjonen av ApoD førekomsten i kreftcellene. Litteraturen er noko sprikande på dette punktet. For å få svar på disse spørsmåla, undersøker vi ein kohort på 316 brystkreftpasientar som vart opererte for 20 år sidan på Haukeland/Haraldsplass og i Stavanger. Vi har skaffa til veie ein prøve frå primærsvulstane, og etterundersøkjer dei med immunhistokjemiske metodar for å stadfeste uttrykket av ApoD og fleire andre nøkkelmolekyl/målprotein. Ved å kopla den kliniske informasjonen til molekylarpatologiske funn, vil vi kunne seia noko om den prognostiske og prediktive verdien til ApoD; med tanke på tamoxifen behandling. I tillegg vil vi kunna danna oss eit bilete av ApoD sine relasjonar til andre kjente prognostiske faktorar slik som steroidreseptorer, proliferasjonsmarkører og andre cellesyklusregulatorer.

Arbeidet er eit samarbeid mellom dei kirurgisk avdelingar og avdelingar for patologi ved Stavanger Universitetssjukehus og Haukeland Universitetssjukehus.

**1 forskningsbiobanker er tilknyttet prosjektet:**

ID: Ikke registrert (FHI Biobankregisteret)
"Brystkreft, ApoD og andre prognostiske faktorer"
Ansvarlig institusjon: Helse Stavanger HF
Ansvarshavende: Søreide Jon Arne
Etablert i Før 1990

Prosessmidler 970010:

# Insidens, mortalitet, diagnostikk og behandling av gallestenssykdom

Prosjektansvarlig: **Karl Søndenaa** (kasoende@online.no), Haraldsplass Diakonale Sykehus
Prosjektet er tilknyttet Kompetansesenter for klinisk forskning.

## Forekomst og dødelighet av gallestensykdommen

**Personer med gallesten uten symptomer opereres ikke, men om dette er korrekt holdning til gallestenssykdommen eller påvirker helsen generelt, vet vi lite om. Personer som deltok i en befolkningsstudie i 1983 vil bli etterundersøkt. Resultatet vil si noe om dagens holdning til gallestensproblematikken må endres.**

Forekomsten av gallesten uten symptomer i form av smerteanfall, påvises oftest tilfeldig eller i befolkningsstudier, ved hjelp av ultralyd. Ultralyd ble tatt i bruk omkring 1980. Selv om utstyret betydde et fremskritt I forhold til tidligere undersøkelser med røntgen, har ultralyd gjennomgått en teknisk utvikling med årene. Eldre undersøkelser har slått fast at inntil 80 % av personer med gallesten ikke har symptomer.

Vår gruppe har villet undersøke hvorledes det har gått med 241 personer som fikk påvist gallesten med ultralyd ved en befolkningsstudie i Bergen i 1983. Det har vist seg at 100 av disse er døde mens resten er funnet registrert ved Folkeregisteret. Gjenlevende personer er nå forespurt om å møte til ny ultralydundersøkelse for å undersøke dagens forekomst av gallesten. Samtidig vil vi registrere mulig oppstått behov for behandling av gallesten i årene som har gått. Innkallelsen startet i begynnelsen av oktober 2006 og pågår ennå. En medisinerstudent er nå knyttet til prosjektet og skal arbeide videre med dette på Universitetets forskerlinje i løpet av 2007 med tanke på å fullføre en avhandling. Foruten forekomst av gallesten med eller uten symptomer, vil vi også undersøke om gallesten kan være forbundet med øket sykelighet og dødelighet utgått fra andre organer. For å finne belegg for dette må det være sammenliknbare kontrollgrupper. Til det har vi tenkt å bruke pasienter som er operert for sin gallestenssykdom og et utvalg personer ra 1983 som ikke hadde gallesten. Noen av pasientene med gallesten har også tidligere vært med i undersøkelse av behovet for operativ behandling, dvs fjernelse av galleblæren. Dermed kan vi i tillegg få en langtids observasjon av hvordan det går med pasienter som har symptomer, men som ikke nødvendigvis trenger å få fjernet galleblæren.

En slik studie er forventet å gi svar på flere påtrengende spørsmål av betydning i dagens helsevesen hvor også resursbruken står sentralt.

**1 forskningsbiobanker er tilknyttet prosjektet:**

ID: Ikke registrert (FHI Biobankregisteret)
"Insidens og mortalitet av gallestensykdommen"
Ansvarlig institusjon: Haraldsplass Diakonale Sykehus
Ansvarshavende: Søndenaa, Karl
Etablert i 2006

Forskerutdanning - dr.grad 911180:

# Childhood obesity. Characteristics and treatment.

Prosjektansvarlig: **Yngvild Sørebø Danielsen** (yngvild.danielsen@helse-forde.no), Universitetet i Bergen

## - Nytt behandlingsopplegg for familier med barn med fedme i Bergen

**Fedme i barnealder kan ha en rekke uheldige helsekonsekvenser. Likevel finnes det få behandlingsprogrammer med dokumentert effekt i forhold til fedme hos barn. Ved Institutt for samfunnspsykologi, Universitetet i Bergen, vil vi nå prøve ut effekten av et manualisert behandlingsprogram for familier med barn med fedme.**

Forekomsten av overvekt og fedme er økende i Norge. De nyeste tallene fra Oslo viser at 21 % av 8- og 12-åringene er overvektige og 4 % har fedme. Dette representerer en firedobling siden 1970-tallet. Fedme hos barn innebærer risiko for utvikling av medisinske tilstander som diabetes, søvnapné, ortopediske plager, astma og nedsatt nyrefunksjon. Det er stor sjanse for at barn som har utviklet fedme, dersom de ikke får behandling, fortsatt har fedme som voksne. Likevel har helseforetakene liten kapasitet til å kunne behandle disse barna og det finnes få velutprøvde behandlingsopplegg.

**Hvordan hjelpe barn med fedme?**
I prosjekt for familier med barn med fedme, vil 40 familier få tilbud om å være med i et behandlingsopplegg som innebærer ukentlige møter i 3 måneder, og videre oppfølging i et år. Behandlingen tar utgangspunkt i prinsipper fra kognitiv atferdsterapi og bygger på erfaringer som er gjort i Nederland, USA og Sverige. De første familiene starter behandlingen i januar 2007.
For tiden ser vi daglige debatter og innlegg i mediene der det diskuteres hva som er sunn mat. Ekspertene strides på enkelte punkter, men alt i alt finnes det mye god informasjon tilgjengelig. Vårt hovedfokus vil imidlertid være hvordan man kan få til å gjøre endringer i kosthold og i forhold til fysisk aktivitet i praksis i dagliglivet og hvordan man kan få disse endringene til å vare på sikt.

I kognitiv atferdsterapi er man opptatt av forholdet mellom tanker, følelser og atferd. En jobber systematisk med å fjerne dårlige vaner og å innføre nye mer konstruktive atferdsmønster. Videre arbeider man med å bli bevisst på tanker som er begrensende og lite konstruktive og erstatte disse med mer positive tanker. Dette vil igjen påvirke hvordan vi oppfører oss og hvilke valg vi tar. Det blir jobbet med hvordan barna og familiene kan løse problemer på en god måte og nye strategier prøves ut i praksis mellom møtene.

Den faktoren som har vist seg viktigst i forhold til gode resultater ved behandling av barn med fedme er foreldreinvolvering i behandlingen. Vi ønsket derfor å utvikle et behandlingsprosjekt som er familiebasert.

**Realistiske mål**
Målet med behandlingen er å innføre gode vaner i forhold til mat og fysisk aktivitet, som kan opprettholdes gjennom hele livet og som er helsefremmende. Det er viktig å gradvis innføre små endringer og å sette mål som er realistiske. Store og dramatiske endringer på kort tid varer sjelden ved, og kan føre til tilbakefall til gamle vaner og mismot. Dersom barna klarer å stabilisere vekten sin og å unngå ytterligere vektoppgang viser forskning at de kan vokse seg inn i normalvekt i løpet av omtrent 2,5 år.

Øvrige målsetninger med behandlingen er å utvikle gode problemløsningsevner i familien, spesielt i forhold til mat og fysisk aktivitet og å fremme mestring og selvtillit hos barna. Effekten av behandlingen vil bli systematisk vurdert i forhold til hvilke endringer som har skjedd i kosthold og fysisk aktivitet, selvtillit og psykisk og fysisk helse hos barna, sammenlignet med en gruppe barn med fedme som over en like lang periode ikke har deltatt i behandling.

**Hva kjennetegner barn med fedme?**
Studien vil også se på om barn med fedme skiller seg fra normalvektige barn på samme alder i forhold til søvn- og aktivitetsmønster, kosthold, psykisk helse, selvtillit, personlighet og symptomer på spiseforstyrrelser. Denne kunnskapen kan være viktig i forhold til å planlegge forebyggende tiltak og behandlingsintervensjoner

**1 forskningsbiobanker er tilknyttet prosjektet:**

ID: 1244 (FHI Biobankregisteret)
"Behandling av familier med barn med fedme"
Ansvarlig institusjon: Universitetet i Bergen
Ansvarshavende: Petur Juliusson
Etablert i 2006

Strategiske midler - forskningsprogram 911250:

# Pasientsikkerhet: Pasientsimulering og interaktiv læring.

Prosjektansvarlig: **Eldar Søreide** (soed@sir.no), Helse Stavanger HF

## Bedre pasientsikkerhet med simulatorbasert læring

**I et PhD prosjekt utgående fra Universitetet i Stavanger og Stavanger universitetssykehus skal vi prøve å påvise bedring i pasientsikkerhet ved å benytte simulering i opplæring og trening av leger i avanserte luftveisteknikker.**

Utgangspunktet for prosjektet er å vise mulighet for reduksjon i risiko for pasientskade og derav bedre pasientsikkerhet ved å benytte simulering i opplæring og trening av spesialiserte lege (anestesileger) som utfører avanserte luftveisprosedyrer.

I risikoanalysen vil vi benytte oss av prediktiv bayesiansk teknikk. For å kunne si noe om dagens risiko må vi her ta utgangspunkt i det vi vet om risikoen i dag. Grunnlaget for analysen blir dermed data om komplikasjoner og risiko ut fra eksisterende data. Bayesiansk metodikk gir oss videre muligheten til å oppdatere vår viten om risiko etter hvert som ny kunnskap kommer til noe vi vil benytte oss av i prosjektet.

Prosjektet er delt inn i fire delstudier:

- **Delstudie 1**: Gjennomgang av 11 års datamateriale av perkutant trakeotomerte (kirurgisk inngrep for å sikre luftveiene til alvorlig syke pasienter) pasienter på intensivavdelingen ved Stavanger Universitetssykehus (SUS).
- **Delstudie 2**: Med utgangspunkt i delstudie 1 ser vi nærmere på opplevd risiko blant legene som utfører trakeotomi på intensivavdelingen.
- **Delstudie 3 og 4**: Utvikling av et simuleringsbasert kurs for å lære opp leger uerfarne med perkutan trakeotomi (PDT) teknikken.

I forhold til risikoanalysen vil delstudiene 1 og 2 utgjøre grunnlaget for analysen med dagens viten. Delstudiene 3 og 4 utgjør tiltaket som skal redusere risikoen og vil i analysen utgjøre ny kunnskap.

Prosjektansvarlig og PhD kandidat er Stephen J. M. Sollid, anestesilege ved SUS. Prosjektveileder er Professor i akutt medisin Eldar Søreide, også anestesilege ved SUS.

Forskerutdanning - dr.grad 911156:

# Langtidsoppfølging av pasienter med alvorlige skader behandlet ved Haukeland Universitetssykehus

Prosjektansvarlig: **Atle Ulvik** (atul@helse-bergen.no), Helse Bergen HF

**Alvorlige skader kan få betydelige konsekvenser for den skadede både på kort og lang sikt. Samfunnsøkonomisk er det knyttet store omkostninger til behandling, rehabilitering og langtidseffekter etter alvorlige skader.**

Pasienter med de alvorligste skadene behandles initialt i en intensiv avdeling. Slike skader skyldes som oftest trafikkulykker, og har en betydelig dødelighet under sykehusoppholdet (fra 10 – 30 %). De som overlever får gjerne varige fysiske mén.

Ved Haukeland Universitetssykehus har man siden 1999 arbeidet med oppfølging av tidligere intensivpasienter med særlig fokus på overlevelse, livskvalitet og funksjonsnivå. Undersøkelser viser at opptil 15 % av pasientene dør under intensivoppholdet, og at 70 % av de som overlever har redusert livskvalitet og nedsatt funksjonsevne sammenlignet med gjennomsnittet i befolkningen.

For intensivpasienter generelt er det beskrevet problemer med depresjon, langvarig sorg, økt forekomst av stresslidelse, mareritt og hallusinasjoner. Dette er forhold som i seg selv kan føre til redusert livskvalitet og funksjonsnivå uavhengig av den primære skaden. Disse langtidsvirkningene er mindre påaktet, og fanges som regel ikke opp ved de ordinære polikliniske etterkontroller.

I dette prosjektet skal vi undersøke voksne pasienter med alvorlige skader. Årlig behandles 50-60 traumepasienter ved intensivmedisinsk seksjon. Denne pasientgruppen skiller seg fra den generelle intensivpasient ved at de gjerne er yngre og tidligere friske.

Vi har systematisert og supplert en database over alle traumepasienter behandlet ved intensivmedisinsk seksjon i perioden 1998-2003; til sammen 325 pasienter i disse seks årene.

Hensikten med prosjektet er å finne ut hvordan det går med denne kohorten de første årene etter skaden, og dermed få økt kunnskap om hva som kan gjøres bedre både med tanke på behandling og rehabilitering.

Selve studien omfatter pasientintervjuer, utfylling av enkle spørreskjemaer og søk i intensivmedisinsk seksjons egen pasientdatabase. Overlevelse, livskvalitet, funksjonsnivå og psykisk helse skal undersøkes.

Studien avsluttes etter planen i 2007.

Korttidsprosjekt 911292:

# Oppbygging av vitenskapelig kompetanse innen diagnostisk proteomikk for å utvikle og forbedre tidlig diagnostikk av kronisk og degenerativ sykdom

Prosjektansvarlig: **Rune J. Ulvik** (rune.ulvik@med.uib.no), Universitetet i Bergen
Prosjektet er tilknyttet Nasjonalt kompetansesenter for Multippel sklerose. Nasjonalt register. .

## Utvikling av nye biomarkører for tidlig diagnose av multippel sklerose

**"Klinisk proteomikk" er en moderne metode for påvisning av små proteinforandringer i blod og ryggmargsvæske som oppstår tidlig i utviklingen av sykdom. Metoden kan forbedre tidlig diagnose av kreft og andre kroniske sykdommer som multippel sklerose og ulike betennelsessykdommer.**

"Proteom" er en betegnelse for alle proteiner som finnes i en organisme, i et organ eller i en kroppsvæske som blod og ryggmargsvæske. Kroppsproteomet inneholder en million ulike proteiner, mens blodplasmaproteomet er sammensatt av rundt 10 000 proteiner. Forskning på proteomet kalles proteomikk. Med "klinisk proteomikk" menes forskning for å bedre pasientbehandlingen.

De store folkesykdommene som kreft, hjerte-kar sykdom, betennelsessykdommer og nevrologiske sykdommer kjennetegnes ved en snikende begynnelse og et forløp som kan dra i langdrag før symptomene blir tydelige. En sentral hypotese er at i tidlig fase oppstår det forandringer i proteom-mønsteret i organer og kroppsvæsker som kan påvises med følsom og spesifikk analyseteknikk. Slike forandringer som betegnes som biomarkører, kan være spesifikke for ulike sykdommer og gir derfor mulighet for tidlig diagnose.

Klinisk proteomikk bygger på massespektrometri som analysemetode. Denne teknologien er blitt mye mer tilgjengelig enn tidligere tider, noe som har medført at klinisk proteomikk har hatt en rekordartet vekst over hele verden. I Bergen har etablering av den nasjonale analyseplattformen for proteomikk, PROBE gitt oss en enestående mulighet til å etablere klinisk proteomikk som nytt fagfelt.
Vårt prosjekt er et tverrfaglig samarbeid mellom Inst. for indremedisin, Nervologisk avdeling og Nasjonalt kompetansesenter for multippel sklerose, Kjemisk inst, og PROBE. Vi har valgt multippel sklerose som sykdom for å bygge opp kompetanse innen klinisk proteomikk. Multippel sklerose er en kronisk degenerativ sykdom i sentralnervesystemet med ukjent årsak og med et snikende og varierende forløp. Det kan gå flere år før diagnosen er klar. Vanligvis rammes yngre mennesker i 25-35 års alder, og sykdommen fører til invaliditet og forkortet levetid. Utvikling av biomarkører for tidlig diagnose av multippel sklerose, vil derfor være et stort gjennombrudd for denne pasientgruppen.

Et metodeproblem er at proteomet kan lett endres av utenforstående faktorer som temperatur, oppbevaring, etc. og dermed gi falske resultater. Videre fører massespektrometri til enorme datamengder som krever avanserte IT-systemer for å omforme resultatene til forståelig informasjon. Disse komplekse forhold krever et betydelig metodisk utviklingsarbeid. I 2006 har vi gjennomført en større metodestudie som omfatter prøvetaking, prøvebehandling, massespektrometrisk analyse og databehandling. Dette har resultert i to manuskript som vil bli sendt til publikasjon tidlig i 2007.

**1 vitenskapelige artikler er publisert i 2006:**

Berven FS, Flikka K, Berle M, Vedeler C, Ulvik RJ
"Proteomic-based biomarker discovery with emphasis on cerebrospinal fluid and multiple sclerosis."
Curr Pharm Biotechnol. 2006;7(3):147-58
PMID: 16789900

**7 forskningspublikasjoner i 2006:**

Berven FS, Berle M, Flikka K, Fladmark KE, Myhr K-M, Vedeler C, Rajalahti T, Kvalheim OM, Ulvik RJ
"Clinical proteomics: Using mass spectrometry based methods to analyse spinal fluid samples from multiple sclerosis patients for biomarkers."
Norsk Biokjemisk Kontaktmøte, 2006

Berven F , Berle M, Myhr K-M , Vedeler Chr., Kvalheim OM , Ulvik RJ
"A proteomic based strategy for search of new diagnostic biomarkers in multiple sclerosis"
Vårmøtet Norsk Selskap for Klinisk Kjemi og Klinisk Fysiologi, Trondheim 2006

Berven F , Myhr K-M , Kvalheim OM , Ulvik RJ
"A proteomic search for novel diagnostic biomarkers in multiple sclerosis"
XXX Nordic Congress in Clinical Chemistry, Copenhagen, 2006

Berven FS, Kroksveen AC, Berle M, Arneberg R, Rajalahti T, Kvalheim OM, Ulvik RJ
"Pre-analytical influence on the low molecular weight cerebrospinal fluid"
7th Siena meeting from genome to proteome: back to the future, Siena, 2006

Berven FS, Berle M, Flikka K, Fladmark KE, Myhr K-M, Vedeler C, Rajalahti T, Kvalheim OM, Ulvik RJ
"Proteomics based biomarker discovery in multiple sclerosis patients"
2nd Norwegian Proteomics Meeting, Bergen, 2006

Berven FS, Kroksveen AC, Olaussen S, Berle M, Flikka K, Arneberg R, Rajalahti T, Kvalheim OM, Myhr K-M, Vedeler C, Ulvik RJ
"Proteomics-based biomarker discovery in biofluids"
Nasjonalt FUGE møte; Analysemetodikk knyttet til biobanker, Hafjell, 2006

Berven FS, Berle M, Flikka K, Kroksveen AC, Olausson S, Fladmark KE, Myhr K-M, Vedeler C , Rajalahti T, Kvalheim OM, Ulvik RJ
"A mass spectrometry based search for biomarkers in spinal fluid samples from multiple sclerosis patients"
23rd LC / MS Montreux Symposium, Montreux, 2006

Forskningsprosjekt 911035:

# Tverrfaglig diagnostikk og forskning ved sarkomer, lymfomer og residivsykdom ved lymfatisk neoplasi

Prosjektansvarlig: **Olav Karsten Vintermyr** (ovin@helse-bergen.no), Helse Bergen HF
Prosjektet er tilknyttet Nasjonal strategi for kreftområdet i Nasjonal helseplan.

## Nye molekylære analyser ved kreft i bløtvev og lymfeknuter

**Felleslaboratorium for molekylær patologi på Haukeland Universitetssjukehus er blitt et viktig redskap i kampen mot kreft. Med arvestoffsanalyser (RNA/RNA) av vevs- og celleprøver blir diagnostikk av kreftsykdommer enda tryggere, valg av behandlingstype enklere og mulige tilbakefall av kreft kan påvises på et tidligere stadium enn før.**

I dette prosjektet etableres nye molekylære analyser til bruk ved forskning og utredning av pasienter med kreft. Dette blir mer og mer viktig for (1) å stille en sikker diagnose, (2) å gi bedre informasjon om prognose og (3) å velge riktig behandling. I første fase gjelder prosjektet pasienter med lymfekreft, blodkreft og bløtvevskreft.

Generell forskning har i senere år gitt oss mye ny kunnskap om forandringer i cellenes arvestoff (DNA / RNA) ved utvikling av ulike typer kreftsvulster. Dette gjenspeiles i stadig nye krav til molekylær utredning av kreftsvulster også i diagnostisk patologi. Dette er ikke bare viktig for å kunne stille en riktig diagnose, men også for å gi nødvendig informasjon til behandlende lege om forventninger til prognose (livsutsikter) og til riktig valg av behandling. I noen tilfeller vil også slike analyser kunne brukes til å kontrollere om pasienten forblir sykdomsfri etter behandling.

Fra små mengder tumorvev kan man i dag isolere DNA og RNA og så bruke dette materialet til å gjøre en rekke ulike diagnostiske analyser. I første rekke er slike metoder tatt i bruk ved utredning av pasienter med lymfekreft, blodkreft (leukemi) og kreft i bløtvev. Disse alvorlige sykdommer utgjør nær 10 % av nyoppdagede krefttilfeller i Norge, og pasientene er ofte barn og yngre mennesker.

I stadig flere internasjonale protokoller for kreftbehandling stilles det nå krav om molekylære analyser. Avdeling for patologi, Gades institutt, har opprettet et eget laboratorium for molekylærpatologi hvor tilbud om slik utredning er under oppbygging. Så langt i prosjektet kan vi tilby molekylære analyser for å påvise (1) kreft i lymfoid vev basert på ulike klonalitet- og translokasjonsanalyser, (2) kreft i bløtvev (Ewing sarkom, seneskjede svulster, og ulike typer av fett og skjelettmuskel svulster) og (3) spesifikke mutasjoner i ulike grupper av bløtvevskreft og blodkreft.

Det er laget et eget rekvisisjonsskjema for bestilling av molekylære analyser etablert i prosjektet (http://www.helse-bergen.no/avd/patologi/skjema). Da vi gjør en del slike analyser for andre helseregioner i Norge er vi nylig profilert via en landsdekkende portal til dette formålet (https://forum2.ihelse.net/genetiskeanalyser/default.aspx). Dersom der er spørsmål om molekylære analyser så kan dette rettes til molpat.gades@helse-bergen.no. Det er viktig til å understreke at denne etablering har vært helt avhengig av midler som vårt prosjekt har mottatt fra Helse Vest. Det er grunn til å forvente at man bare er i den spede begynnelse når det gjelder behov for mer stratifisert molekylær utredning ved langt flere krefttyper. Dette vil på sikt kreve større tilførsel av ressurser til de avdelinger (og sykehus) som deltar i utredning av kreft.

Prosessmidler 970003:

# Helserelatert livskvalitet, angst og depresjonsplager hos pasienter med sykelig overvekt før og etter behandling i treningssenter

Prosjektansvarlig: **Villy Våge** (villy.vage@helse-forde.no), Helse Førde HF

## Treningssenterbehandling av sykelig overvekt.

**Sykelig overvekt er en risikofaktor for mange somatiske og psykiatriske lidelser. I denne studien vil vi undersøke eventuelle endringer i helserelatert livskvalitet, angst og depresjonsplager etter treningssenterbehandling av sykelig overvekt.**

Pasienter med sykelig overvekt har en kjent økt risiko for forekomst av hjerte-karsykdommer og diabetes mellitus type II. Sykelig overvekt er også forbundet med en mye høyere dødelighet enn hos normalvektige. I tillegg til alvorlige fysiske helseplager har pasienter med sykelig overvekt også svært lav helserelatert livskvalitet. Mange av pasientene sliter med problemer som angst, depresjon og sosial isolasjon. I de vesteuropeiske landene er forekomsten av sykelig overvekt i sterk økning og behovet for forskning innen fagfeltet er stort.

I denne studien fokuserer vi på helserelatert livskvalitet hos pasienter med sykelig overvekt. Helse Vest inngikk i 2004 en samarbeidsavtale med Ebeltoft Kurcenter i Danmark om et behandlingsopplegg rundt livsstil for denne pasientgruppen. Initialt fikk 2 grupper på til sammen 48 pasienter tilbud om å følge behandlingsopplegget basert på den såkalte Ebeltoft-modellen med opphold på treningssenter i totalt 34 uker. Livsstilsterapien på kurssenteret var orientert rundt mestring, mosjon og kosthold. Pasientene fylte ut spørreskjema som kartlegger helserelatert livskvalitet, angst- og depresjonsplager forut for behandlingsstart og 1-, 2- og 5-år etter oppstart av behandlingen.

Det har vist seg problematisk å oppnå tilfredsstillende svarprosent fra studiedeltakerne i oppfølgingsstudien. På grunn av det lave antallet respondenter er en avhengig av en høy svarprosent for å sikre god validitet på undersøkelsen. Prosjektmedarbeider har også vært sykemeldt i en lengre periode etter studiens oppstart og derfor vært ute av stand til å prosessere data som foreligger. Skjema for 2-års oppfølging er under utsendelse i disse dager og behandling og analyse av data for 1-års oppfølging tar til i månedsskiftet januar/februar-07. Det vil derfor tidligst være mulig å rapportere rundt resultatene av undersøkelsen ved neste års innlevering.

Forskningsprosjekt 911215:

# Etterundersøkelse av vietnamesiske flyktninger

Prosjektansvarlig: **Aina Basilier Vaage** (ainabvaage@broadpark.no), Universitetet i Bergen
Prosjektet er tilknyttet Kompetansesenter for klinisk forskning.

---

## Etterundersøkelse av vietnamesiske flyktninger i Norge og deres barn

**Etterundersøkelsen er den tredje studien av den samme flyktninggruppen som kom til Norge i 1982. Studien omfatter denne gangen også flyktningenes ektefeller og barn født i Norge. Målet for studien er å finne mulige sammenhenger mellom traumer og tokulturell tilpasning i et togenerasjonsperspektiv.**

### Bakgrunn

De vietnamesiske flyktningene som kom til Norge i andre halvdel av 1970- og begynnelsen av 1980-tallet var en av de første større gruppene ikke-vestlige flyktninger som kom til Norge. Flyktninggrupper fra andre land enn Vietnam er i dag i fokus. Hvilken historie kan skrives om de vietnamesiske flyktningene i Norge, nå etter over 20 års bosetting? Hvordan går det med flyktningenes barn som er født i Norge?

Professor dr. med. Edvard Hauff undersøkte en gruppe vietnamesiske flyktninger ved ankomst til Norge i 1982 og 3 år senere. Den aktuelle studien er en oppfølgingsstudie av flyktningene og deres barn. Det finnes få langtidsstudier som følger flyktninggrupper over tid. De studier som finnes er hovedsakelig foretatt når flyktningene har vært få år i det nye landet, og de viser litt motstridende resultater. Noen undersøkelser viser at det går gradvis bedre med flyktningene ettersom tiden går, mens andre studier viser at flyktningenes helse og tilpasning fortsetter å være dårlig. Vi har ikke funnet noen studier som ser på både flyktningene og deres ektefeller, samt barn født i eksil.

### Problemstillinger

Problemstillingene er todelt, dels knyttet til de opprinnelige flyktningenes situasjon, dels til deres barns.

De opprinnelige flyktningene (første generasjon):

1. Hvordan er flyktningenes psykiske helse, sosiale fungering og livskvalitet etter mer enn 20 år i Norge?
2. Har den psykiske helse forandret seg over tid, fra ankomst til i dag, og i tilfelle hvordan?
3. Finnes det faktorer ved ankomst som kan ha sammenheng med god psykisk helse, god sosial fungering og god livskvalitet etter 23 år?

Flyktningenes barn født i Norge (annen generasjon):

4. Hvordan er barnas psykiske helse, sosiale fungering og livskvalitet?
5. I hvilken grad finner man sammenheng mellom foreldrenes psykiske traumer, psykiske helse og tilpasning ved ankomst og barnas psykiske helse, sosiale fungering og livskvalitet nå?

### Materiale og metode

Studien er en kombinasjon av spørreskjema- og intervjuundersøkelse. Den prosjektansvarlige har sammen med den vietnamesisk forskningsmedarbeider intervjuet 225 voksne og barn i over 80 vietnamesiske familier, på norsk eller vietnamesisk etter ønske. Fortolkningen av de innsamlede data og forståelsen av den kulturelle rammen for og innholdet i intervjusituasjonen drøftes i fellesskap med den vietnamesisk følgegruppen til prosjektet.

### Framdriftsplan

Datainnsamlingen ble avsluttet sommeren 2006. Dataanalyser, drøftinger og artikkelskriving pågår.

**1 forskningspublikasjoner i 2006:**

Allen, J, Vaage, AB, Hauff, E
"Refugees and asylum seekers in societies" in The Cambridge Handbook of Acculturation Psychology, 2006

Forskerutdanning - postdoc 911186:

# G-protein coupled receptors in hypertension

Prosjektansvarlig: **Øyvind Brune Vågnes** (Oyvind.Vagnes@mbi.uib.no), Universitetet i Bergen

## G-protein kopla reseptorar og blodtrykksregulering

**Blodtrykksreguleringa vert i styrt av signalprotein (hormon som bind seg til ulike målprotein (reseptorar). Den viktigaste blodtrykksregulerande reseptorgruppa er G-protein kopla reseptorar.**

G-protein kopla reseptorar er den største gruppa reseptorar i kroppen. Namnet på reseptortypen kjem av at signalet dei signaloverføringa dei står for går vidare gjennom ein anna proteintype kalla G-protein. Desse startar igjen ein signalkaskadereaksjon inne i kroppscellene. G-protein kopla reseptorar er viktige i ei lang rekke fysiologiske prosessar. Mellom anna er det gjennom reseptorar av denne typen at synssignala blir overført frå lysømfintlege celler til synsnervane. Reseptorar av denne typen er sentrale for regulering av blodtrykk. I vårt arbeid har vi sett på reseptorar av denne typen og regulering av måten desse blir stimulert på og også regulering av reseptormengde.

I blodtrykkssamanheng er Angiotensin II reseptoren ATI sett på som ein av dei mest sentrale. Den er også målet for fleire av dei mest sentrale blodtrykksregulerande medisinane. Det viktigaste organet for blodtrykksregulering er nyrene. Årsaka til høgt blodtrykk er ofte relatert til nyreendringar. Ein av desse blodtrykkstilstandane er såkalla nyrearterie stenose. Her er ein eller begge av arteriane som tilfører blod til nyrene delvis tilstoppa. Dette fører igjen til aktivering av eit signal kaskade system kalla renin angiotensin systemet. Dette medfører igjen stimulering av ATI reseptorane i nyrene med påfølgande auke i blodtrykket. Vi har studert ein rottemodell for denne typen blodtrykksauke.

Vanlegvis vil ein auka langtids stimulering av ein G-protein kopla reseptor føre til at reseptormengda vert redusert. Vi har funne at dette ikkje skjer i denne blodtrykksmodellen. Dette kan vere ein viktig medverkande faktor til blodtrykksauken. Den modifiserte feittsyra tetradecylthioacetic acid (TTA) har tidlegare vore vist å ha mange fysiologiske effektar. Ved å bruke denne i rotteforet har vi oppnådd å få ein blodtrykksreduserande effekt.

Studiet så langt har vist at TTA normaliserar aktiveringa av renin angiotensin systemet og på denne måten hemmar blodtrykksutviklinga. Proteinet COX2 er vist å vere viktig for denne typen aktivering av renin angiotensin systemet. I nyrearterie stenoser finn ein normalt at COX2 nivået i nyrene er kraftig auka. Dette ser vi og i vår rottemodell. I dei TTA behandla dyra finn vi imidlertid at nivået av COX2 er normalt. Våre studier viser at COX2 genuttrykkinga ved nyrearteriestenose blir normalisert med TTA. Den vanlege medikamentelle hemmaren av COX2 er såkalla NSAIDs. Bruken av desse i handsaming av hypertensjonspasientar har imidlertid vist seg å vere problematisk då dette aukar risikoen for andre hjartekarproblem. Sidan TTA berre normaliserer produksjonen av COX2 heller enn å hemme proteinet, unngår vi desse problema her. Målet for det vidare arbeidet er no å kartlegge korleis TTA regulerer COX2 genuttrykkinga.

**2 vitenskapelige artikler er publisert i 2006:**

Gudbrandsen OA, Hultstrøm M, Leh S, Monica Bivol L, Vågnes Ø, Berge RK, Iversen BM
"Prevention of hypertension and organ damage in 2-kidney, 1-clip rats by tetradecylthioacetic acid."
Hypertension. 2006;48(3):460-6
PMID: 16847149

Helle F, Vågnes ØB, Iversen BM
"Angiotensin II-induced calcium signaling in the afferent arteriole from rats with two-kidney, one-clip hypertension."
Am J Physiol Renal Physiol. 2006;291(1):F140-7
PMID: 16467128

Utenlandsstipend 911279:

# The contribution of thromboxane and endothelin to the production of reactive oxygen species in young SHR

Prosjektansvarlig: **Øyvind Brune Vågnes** (oyvind.vagnes@mbi.uib.no), Universitetet i Bergen

## Regulering av blodkarsamantrekking under korttids AngII infusjon

**Blodtrykksregulering er avhengig av balansen mellom signal stoff som fører til blodkarsamantrekking og blodkarutviding. Eit av dei viktigaste blodtrykksregulerande signalstoffa er Angiotensin II (AngII). I dette studiet har vi undersøkt balansen mellom ulike signalstoff under infusjon av AngII.**

Kronisk høgt nivå av AngII fører til ein auke i blodtrykket. Det er tidlegare vist at denne blodtrykksauken er stimulerer produksjonen av blodtrykksregulerende stoff som thromboxan (TxA2), prostaglandin H2, (PGH2) og/eller isoprostan. For at desse signalstoffa skal virke er dei avhengige av å binde seg til målprotein (reseptorar) som sit på muskulaturen i blodkarsveggen. Blokkering av reseptorar for TxA2 og PGH2 har vist seg å sterkt redusere evnen AngII har til å frambringe høgt blodtrykk. Nyrene er det organet som er viktigast for blodtrykksregulering i kroppen. Her blir væskemengede og saltkonsentrasjonen i kroppen regulert. Dette skjer mellom anna ved å regulere mengda av blod som går gjennom organet. Styringa av dette er basert på endringar av diameteren på blodkara i nyrene. Målet for dette studiet har vore å undersøke kva som skjer med karsamantrekkinga i nyrene under korttidsinfusjon av AngII in nyrene dersom vi blokkerar reseptorane for TxA2 og PGH2 (desse reseptorane vert kalla TP-reseptorar). For å oppnå dette blei det operert inn eit kateter i blodkaret inn til nyra (nyrearterien). Gjennom dette kateteret blei det så infusert AngII med eller utan TP-reseptor blokkar. Vi målte så endringane i blodgjennomstrøyminga i nyrearterien som dette medførte.

Det vi fann var at korttids AngII indusert karsamantrekking ikkje er avhengig av TxA2 eller PGH2 stimulering av TP reseptorar. Vi såg imidlertid at AngII stimuleringa førte til at TxA2 produksjonen gikk opp. Likevel var altså karsamantrekkinga uavhengig av stimulering av TP-reseptorar. Dette skil seg altså frå det ein observerar ved langtids AngII stimulering. Grunnen til dette er uvisst og vil vere eit mål for framtidige studier

**1 forskningspublikasjoner i 2006:**

Vågnes ØB, Iversen BM, Arendshorst WJ
"Short-term Ang II produces renal vasoconstriction independent of TP receptor activation and TxA2/isoprostane production"
Submitted to American Journal of Physiology, Renal Physiology

Forskerutdanning - dr.grad 911075:

# Hjerneslag og inflammasjon

Prosjektansvarlig: **Ulrike Waje-Andreassen** (uwan@helse-bergen.no), Helse Bergen HF
Prosjektet er tilknyttet Kvinnehelsestrategi i Nasjonal helseplan.

---

**Inflammasjon spiller en rolle etter akutt hjerneinfarkt og for arteriosklerose. Vi ønsker å undersøke 1) om det er mulig å påvise markører for inflammasjon etter akutt hjerneinfarkt og 2) følge pasienter i Hordaland med 1. gangs hjerneinfarkt i ung alder med tanke på dødelighet, nye hjerneslag og utvikling av hjerte- og perifer karsykdom.**

Tidligere undersøkelser har vist at betennelse begynner raskt etter en akutt skade i hjernen. Ved Nevrologisk avdeling, Haukeland Universitetssykehus ble det i del 1 av prosjektet hos pasienter innlagt innen 3 timer etter start av hjerneinfarkt tatt blodprøver etter 4, 8, 12, 24, 48 og 72 timer, etter 1. og 2. uke, etter 3 måneder og 1 år. Interleukin-6 er en betennelsesfaktor som viste seg å være en robust markør. Stigning i akuttfasen samsvarte med pasientens prognose. Andre faktorer som viste en markert stigning innen første uken etter hjerneinfarkt var C-reaktiv protein og det terminale komplementkompleks.

I del 2 av prosjektet ble 232 pasienter med første gangs hjerneinfarkt i alderen 15 – 49 år i årene 1988-1997 identifisert fra 5 sykehus i Hordaland: Voss, Odda, Stord, Diakonissehjemmets sykehus Haraldsplass og Haukeland Universitetssykehus. Via Folkeregisteret fikk hver pasient tilordnet 2 kontrollpersoner med samme kjønn og fødselsdag. Også disse var bosatt i Hordaland. Første studie ble utført i årene 1998 – 2001.

Inntil 1. august 2005 ble det registrert høyere dødelighet blant pasienter (19.4%) sammenliknet med kontrollgruppen (2%). Etter akuttfasen var hjertesykdom og kreft blant de hyppigste dødsårsaker hos pasienter og langvarig og høyt forbruk av alkohol og/ eller tobakk ble hyppigere registrert.

Alle overlevende pasienter som deltok i ovennevnte studie ble invitert til nye undersøkelser, utført mellom november 2004 til september 2005, som inkluderte en samtale om risikofaktorer og livsstil, EKG, måling av blodtrykk og annen klinisk undersøkelse. Det ble også foretatt ultralyd undersøkelse av halspulsårene. Kontrollpersoner som hadde deltatt aktiv i den første studien ble tilskrevet på nytt og ble bedt om å svare på et spørreskjema som tilsvarte spørsmålene til pasientene.

Etter en gjennomsnittlig observasjonstid på nesten 12 år fant vi en høyere andel av nye arterielle hendelser (nytt hjerneslag, hjertesykdom eller perifer karsykdom) hos pasienter sammenliknet med kontrollpersoner. Ca. 1/3 del av våre studiepasienter hadde utviklet minst en ny hendelse. Disse hadde høyere alder, familiemedlemmer med hjertesykdom i yngre alder og høyere forekomst av diabetes mellitus. I tillegg hadde denne gruppen et høyere gjennomsnitts forbruk av tobakk og røykte over lengre tid.
Ca. 2/3 deler av pasienter hadde ikke opplevd nye hendelser i denne perioden. Pasientene var yngre enn ovennevnte gruppe. Ingen risikofaktorer ble funnet hos dem sammenliknet med kontrollpersoner uten kjent karsykdom.

Konklusjoner:
1) Forandringer i blod er målbare bare timer etter akutt hjerneinfarkt. Resultatene bidrar til forståelse for prosessen som starter etter en akutt hjerneskade, men har foreløpig ikke relevans som rutineundersøkelse. Analysene er tidkrevende og forandringene er ikke bare tilstede ved hjerneinfarkt men er også beskrevet ved andre akutte påvirkninger av hjernen.

2) Livsstil påvirker forløpet etter hjerneinfarkt i ung alder i betydelig grad og risikofaktorer bør derfor reduseres så rask og drastisk som mulig.

**3 vitenskapelige artikler er publisert i 2006:**

Naess H, Waje-Andreassen U, Thomassen L, Nyland H, Myhr KM
"Health-related quality of life among young adults with ischemic stroke on long-term follow-up."
Stroke. 2006;37(5):1232-6
PMID: 16601213

Thomassen L, Waje-Andreassen U, Naess H, Aarseth J, Russell D
"Combined carotid and transcranial ultrasound findings compared with clinical classification and stroke severity in acute ischemic stroke."
Cerebrovasc Dis. 2006;21(1-2):86-90
PMID: 16330869

Naess H, Waje-Andreassen U, Thomassen L
"[Monitoring in acute cerebral infarction]"
Tidsskr Nor Laegeforen. 2006;126(4):444-6
PMID: 16477281

**1 forskningspublikasjoner i 2006:**

Waje-Andreassen U, Naess H, Thomassen L, Eide GE, Vedeler CA.
"Long-term mortality in young stroke patients and controls. A study in western Norway, Hordaland county."
15th European Stroke Conference, Brussels, Belgium, May 16-19, 2006

Forskningsprosjekt 911228:

# Magnetic resonance imaging, myocardial infarction and development of heart failure

Prosjektansvarlig: **Stein Ørn** (drsteinorn@hotmail.com), Helse Stavanger HF

## Mikrovaskulær obstruksjon etter akutt hjerteinfarkt

**Ny kunnskap om behandlingen av akutt hjerteinfarkt: ødelagt kapillær sirkulasjon i infarktområdet medfører redusert sårtilheling og redusert hjertefunksjon, selv om man har åpnet koronar arterien med akutt utblokking.**

Kardial magnetresonans (KMR) er en strålingsfri undersøkelse som kan brukes til å visualisere et fenomen som kalles mikrovaskulær obstruksjon. Mikrovaskulær obstruksjon kan påvises ved KMR som manglende kontrastfylning i midten av et akutt hjerteinfarkt. Det er antatt at denne manglende kontrastfylningen skyldes at de små årene i hjertemuskelen er ødelagt eller tilstoppet. Mikrovaskulær obstruksjon forekommer selv om man har klart å åpne den infarktrelaterte kransarterien fullstendig. Den foreliggende studien ble utviklet for å øke kunnskapen om betydningen av mikrovaskulær obstruksjon og infarktutbredelse, ved å relatere kontrastbasert KMR kort tid etter hjerteinfarktet til utvikling av endringer i skadens størrelse, hjerte-dysfunksjon og klinisk utvikling over en 2 måneders observasjonsfase.

Det ble rekruttert deltakere som hadde akutt hjerteinfarkt og som fikk behandling med åpning av kransåren med akutt utblokking (PCI). Bare pasienter med én infarktrelatert kransåre, og uten tidligere kjent hjertesykdom ble inkludert i forsøket. Det ble gjort kontrast KMR 48 timer etter akutt PCI, og deretter ved 7 dager og 2 måneder.

Til sammen 44 pasienter ble inkludert i studien. Forekomsten av mikrovaskulær obstruksjon ble vurdert etter to døgn, en uke og to måneder. Vi fant at 13 (30 %) pasienter ikke hadde tegn på mikrovaskulær obstruksjon på noe tidspunkt, 16 (36 %) pasienter hadde mikrovaskulær obstruksjon bare etter to dager men ikke etter en uke, mens 15 (34 %) pasienter hadde vedvarende mikrovaskulær obstruksjon etter en uke (mikrovaskulær obstruksjon var tilstede ved målingene både etter to dager og en uke).

Vi fant at mikrovaskulær obstruksjon var den viktigste grunnen til forsinkelse av sårtilhelingen etter hjerteinfarktet. Dette resulterte i at pasienter med mikrovaskulær obstruksjon fikk større arr enn pasienter uten mikrovaskulær obstruksjon. For pasienter som hadde utviklet mikrovaskulær obstruksjon var varigheten av den mikrovaskulære obstruksjonen betydningsfull. Hos pasienter med persisterende mikrovaskulær obstruksjon etter en uke var sårtilhelingen langsommere og resulterte i større arr enn for pasienter der den mikrovaskulære obstruksjonen forsvant innen en uke. Det var en nær sammenheng mellom mikrovaskulær obstruksjon og utvikling av redusert hjertefunksjon etter hjerteinfarktet. Når man så på hjertefunksjonen to måneder etter hjerteinfarktet så fant vi at pasienter med persisterende mikrovaskulær obstruksjon hadde den dårligste hjertefunksjonen sammenliknet med de andre pasientene.

Årsakene til de negative effektene av mikrovaskulær obstruksjon kan være flere. En normal sårtilheling krever at betennelsesceller fjerner dødt og ødelagt vev og deretter bidrar til dannelsen av et solid arrvev. Den mikrovaskulære obstruksjonen forhindrer at betennelsesceller fra blodet kan trenge inn i infarktet og fjerne dødt vev i såret. I stedet blir disse cellene stående langs kanten på infarktområdet. Dette skaper en betennelsesreaksjon som skader friskt vev i stedet for å fjerne det ødelagte vevet i sentrum av infarktet. Dermed reduseres funksjonen i normalt vev, samtidig som skaden i infarktområdet ikke blir tilhelet.

**2 forskningspublikasjoner i 2006:**

Munk PS, Orn S, Larsen AI
"Lyme carditis: Persistent local delayed enhancement by cardiac magnetic resonance imaging."
Int J Cardiol. 2006 Aug 9; [Epub ahead of print]

Larsen AI, Orn S, Barvik S, Nilsen DW.
"Anomalies of the coronary arteries originating from the right sinus of Valsalva (1) Single coronary artery originating from the right sinus associated with fusion of the left and the non coronary cusp and atrophy of the left coronary ostium (2)Three separ"
Int J Cardiol. 2006 Nov 13; [Epub ahead of print]

Forskerutdanning - dr.grad 911165:

# Forekomst av n-3 fettsyrer i cellemembraner og risiko for plutselig hjertedød

Prosjektansvarlig: **Hildegunn Aarsetøy** (aahi@sir.no), Helse Stavanger HF

## Omega-3 inntak og risiko for hjertestans.

**Til tross for intensiv forskning på hjertesykdommer de siste tiår, er hjertestans fortsatt en hyppig dødsårsak. Hele 80-90 % av de som rammes vil ikke overleve hendelsen. Vi ønsker med vår studie å bidra til kartlegging av risikofaktorer. I først omgang vil vi se på om lavt inntak av omega-3 øker risikoen for hjertestans.**

Det store flertallet av de som rammes av hjertestans har underliggende hjertesykdom, som oftest i form av trange kransårer eller tidligere hjerteinfarkt. Bedre behandling av kransåresykdom og akutte infarkter, har imidlertid ikke gitt de forventede resultater på forekomsten av hjertestans. Dette skyldes nok delvis at opptil halvparten av de som opplever en slik hendelse, ikke tidligere har hatt symptomer på hjertesykdom. Uten erkjent sykdom er det vanskelig å gjennomføre spesifikke forebyggende tiltak. Man har så langt kun drevet generelt forebyggende arbeid ved å informere befolkningen om risikoatferd for utvikling av kransåresykdom, uten at dette altså ser ut til å ha påvirket andelen av de som får hjertestans i forløpet av sin sykdom.

Siden slutten av 1980-tallet har det kommet flere forskningsrapporter som peker i retning av at omega-3 fettsyrer fra fisk sannsynligvis kan ha en beskyttende effekt mot plutselig hjertedød. I dyrestudier er det vist at disse fettsyrene kan redusere forekomsten av farlige hjerterytmeforstyrrelser, spesielt ventrikkelflimmer (VF). VF er den type hjerterytmeforstyrrelse som oftest ligger til grunn for en hjertestans. Dersom omega-3 skal kunne beskytte mot en slik hendelse, vil innholdet i selve hjertemuskelcellene være avgjørende, siden det er her de farlige hjerterytmeforstyrrelsene oppstår. Prof. W.S. Harris i USA har nylig utviklet en ny metode for å beregne fettsyreinnholdet i hjertemuskelcellene. Metoden baserer seg på at innholdet i disse cellene er svært likt det nivået av fettsyrer man finner i røde blodceller (RBC). Andelen av de to viktigste omega-3 fettsyrene, EPA og DHA, angis som prosent av det totale fettsyreinnholdet i cellemembranen og kalles for Omega-3 Index.

Vi ønsker med vårt prosjekt å vurdere betydningen av omega-3 innholdet i hjertemuskelen for utvikling av hjertestans. Dette gjøres i et samarbeid med ambulansetjenesten i Rogaland. Siden det er nivået før hjertestansen oppstår som er avgjørende, er det viktig å få tatt blodprøven så tidlig som mulig i forløpet. I disse dager starter inklusjon av 200 pasienter med hjertestans utenfor sykehus ved at ambulansepersonell tar den nødvendige blodprøven under pågående gjenoppliving. Uavhengig av om pasienten overlever, vil prøven bli brakt inn til sykehuset for nedfrysing. Etter senere tillatelse fra pasienten selv eller pårørende, vil prøven bli analysert for Omega-3 Index. For de som ikke vil delta i studien, vil tidligere innhentet materiale bli destruert. Vår hypotese baserer seg på at de som opplever hjertestans trolig har et lavere omega-3 nivå enn hjertepasienter uten en slik hendelse. Dersom dette bekreftes, vil generelle anbefalinger til befolkningen om økt inntak av fisk kunne bidra til å redusere dødeligheten som følge av hjertestans.

Som et forprosjekt har vi analysert Omega-3 Index hos 470 pasienter primært innlagt med akutt koronar syndrom (ACS) og sener fulgt opp over 2 år. Univariat analyser presentert i abstraktform i løpet av 2006 har ikke vist noen reduksjon i total dødelighet eller forekomst av nye infarkter i løpet av denne 2-årsperioden hos de med høye, antatt beskyttende, nivåer av omega-3. 13 pasienter i dette materialet har dokumentert VF i akuttfasen av sitt hjerteinfarkt. En sammenligning av omega-3 nivået hos disse mot en kontrollgruppe uten hjertestans vil bli presentert mars 2007 (kongress i regi av American Heart Association). Resultater av hovedstudien antas publisert mot slutten av 2008.

**2 forskningspublikasjoner i 2006:**

Aarsetøy H, Pönitz V, Grundt H, Pritchard D, Staines H, Harris W.S, Nilsen D.W.T.
"No Protection of a High Omega-3 Index Following an Acute Myocardial Infarction."
ISA, Roma 2006. Atherosclerosis suppl. 2006; 7 (3): 449.

Aarsetøy H, Pönitz V, Grundt H, Harris W.S, Nilsen D.W.T.
"No protection against new cardiac events of a high Omega-3 Index in patients presenting with an acute coronary syndrome."
AHA Scientific Sessions 2006. Circulation 2006; 114(18) (suppl. II): abstrakt 4176

**2 forskningsbiobanker er tilknyttet prosjektet:**

ID: 108 (FHI Biobankregisteret)
"RACS - Acute Coronary Syndromes"
Ansvarlig institusjon: Helse Stavanger HF
Ansvarshavende: Nilsen D
Etablert i 2002

ID: 1531 (FHI Biobankregisteret)
"Ischemimarkører og Omega-3 index ved plutselig hjertedød."
Ansvarlig institusjon: Helse Stavanger HF
Ansvarshavende: Nilsen D.W.T.
Etablert i Ukjent

Forskerutdanning - dr.grad 911262:

# Livets grunnvilkår i medisinsk praksis

Prosjektansvarlig: **Margrethe Aase** (maggiaase@hotmail.com), Helse Bergen HF

## Livets grunnvilkår i medisinsk praksis

**Pasientar med alvorleg sjukdom og legar konfronterast oftare enn mange andre med døden og grunnleggande trekk ved menneskelivet som sårbarheit og avhengigheit. I denne studien vil vi undersøkje korleis legar og pasientar på hjarteavdelinga ved Haukeland Universitetssjukehus opplever og snakkar om slike tema.**

Betre helsetenester for pasientar med alvorleg kronisk sjukdom krev kunnskap om korleis sjukdomen heng saman med dei ulike livsområda deira. Den medisinske kulturen har blitt mykje kritisert for einsidig naturvitskapeleg forankring og tilkortkomenheit i ivaretaking av "det heile mennesket". Det overordna målet med dette prosjektet er å vere med å auke forståinga og ivaretakinga av eksistensielle erfaringar hjå pasientar og legar i medisinske situasjonar der liv/død-aspektet i særleg grad er nærverande.

For å få auge på moglege ivaretakande tiltak, rettar vi søkjelyset mot såkalla grunnvilkår for menneskelivet, og korleis dei blir opplevd av legar og pasientar. Vi vil også studere kommunikasjonen dei imellom for å kunne medverke til best mogelege samtalar kring desse temaene.

Ulike grunnvilkår er skildra av mange filosofar, og vi tek utgangspunkt i den norske filosofen Arne Johan Vetlesen (1960-), som skildrar 5 slike grunntrekk ved menneskelivet: dødelegheit, sårbarheit, avhengigheit, eksistensiell einsemd og relasjonars skøyrheit. Med dette som bakgrunnsteppe har vi samtalar med legar og pasientar på hjarteavdelinga om slike tema. Vi skal også gjere lydbandopptak av samtalar mellom legar og pasientar før risikofylte inngrep. Materialet blir analysert ved hjelp av kvalitative forskingsmetodar.

Studien går over 6 år frå og med 2006. Vi har no intervjua 8 legar, og er i gang med analysar og artikkelskriving i det første av totalt fire delprosjekt. Funna vil bli publisert så snart som råd.

**1 forskningspublikasjoner i 2006:**

Aase M
"Interviewing colleagues - ethical and methodological challenges"
Tidsskrift for kvalitativ metodeudvikling 2006; 41: 48-54

Forskningsprosjekt 911005:

# Genmarkører og nye behandlingsstrategier ved urogenital kreft (GATES)

Prosjektansvarlig: **Lars A. Akslen** (lars.akslen@gades.uib.no), Universitetet i Bergen
Prosjektet er tilknyttet Nasjonal strategi for kreftområdet i Nasjonal helseplan.

---

**Målsettingen med prosjektet har vært å påvise nye molekylære markører for kreftsykdom, og å vurdere klinisk nytte av disse. Studier av mønstre for genuttrykk i prostatacancer og endometriecancer har påvist flere nye markører som bidrar til å påvise de mest aggressive kreftsvulster, og dette kan få stor betydning for klinisk håndtering av pasienter.**

Prosjektet ble etablert i 2000 for å identifisere og karakterisere tumormarkører til bruk i diagnostikk og vurdering av behandling ved urogenital cancer og relaterte svulster, og for å identifisere molekylære endringer som kan være aktuelle kandidater for målrettet (molekylær) terapi. Det er særlig fokusert på å kunne identifisere grupper av aggressive kreftsvulster. For å oppnå dette er det etablert metodikk for analyser av multiple geners aktivitetsprofil (over 20.000 gener) ved hjelp av mikromatriser. Denne teknikken gjør det mulig å sile ut særlig interessante gener, og disse vurderes nå videre i oppfølgningsstudier. Det er bygget opp en biobank med over 1000 kasus som benyttes i studiene, og det er etablert molekylær-patologiske metoder for å bekrefte betydningen av de funn en gjør i mikromatrise-analysene.

Det er særlig utført studier av kreft i prostata og livmor (endometrium). I prostataprosjektet har vi påvist kjente og ukjente gener som kan ha stor betydning for diagnostisk og prognostisk vurdering, og vi har gjort funn som ikke tidligere er beskrevet. Dette er særlig relatert til overekspresjon av ERG proteinet, en ny og sentral markør for prostatacancer (flere arbeider publisert; Rostad et al., Int J Oncol, 2007). Vi rapporterer nå også overekspresjon av proteinet SIM2. Dette er tidligere ikke beskrevet, og resultater er under publisering (Halvorsen et al., Clin Cancer Res, in press). Disse funn valideres videre i cellestudier, og de kan ha terapeutisk potensiale.

I endometrieprosjektet er det funnet unike genprofiler for aggressiv sykdom, og vi har påvist en rekke enkeltgener som har betydning. Videre analyserer vi multiple genavvik (SNP arrays) i et samarbeid med grupper i USA (Salvesen et al.). Studier av angiogenese og hypoxiaktivering pågår, og her foreligger også samarbeid med USA (Bredholt et al.).Tilsvarende er det påvist unike mønstre for genaktivering relatert til karinnvekst, en tidlig metastasemarkør, i endometrie-karsinomer (Mannelqvist et al.). Nye resultater foreligger og bearbeides for publisering.

Resultater fra våre genstudier tyder på at det kan etableres nye markører for malignitet i urogenitale kreftsvulster, og disse markørene ser også ut til å gi informasjon om svulstenes aggressivitet (pasientenes prognose). Dette er data som kan få direkte betydning for klinisk vurdering av pasienter. I tillegg gir funnene økt forståelse for de molekylære mekanismer som ligger til grunn for svulsters utvikling og progresjon. Prosjektet er et samarbeid mellom flere institutt ved Universitetet i Bergen og Haukeland Universitetssykehus. Det er etablert internasjonalt samarbeid (USA, Harvard University; University of Washington).

**13 vitenskapelige artikler er publisert i 2006:**

Naumov GN, Bender E, Zurakowski D, Kang SY, Sampson D, Flynn E, Watnick RS, Straume O, Akslen LA, Folkman J, Almog N
"A model of human tumor dormancy: an angiogenic switch from the nonangiogenic phenotype."
J Natl Cancer Inst. 2006;98(5):316-25
PMID: 16507828

Stefansson IM, Salvesen HB, Akslen LA
"Vascular proliferation is important for clinical progress of endometrial cancer."

Cancer Res. 2006;66(6):3303-9
PMID: 16540684

Engeland A, Tretli S, Akslen LA, Bjørge T
"Body size and thyroid cancer in two million Norwegian men and women."
Br J Cancer. 2006;95(3):366-70
PMID: 16832414

Sørlie T, Perou CM, Fan C, Geisler S, Aas T, Nobel A, Anker G, Akslen LA, Botstein D, Børresen-Dale AL, Lønning PE
"Gene expression profiles do not consistently predict the clinical treatment
response in locally advanced breast cancer."
Mol Cancer Ther. 2006;5(11):2914-8
PMID: 17121939

Stefansson IM, Salvesen HB, Akslen LA
"Loss of p63 and cytokeratin 5/6 expression is associated with more aggressive
tumors in endometrial carcinoma patients."
Int J Cancer. 2006;118(5):1227-33
PMID: 16152605

Bachmann IM, Halvorsen OJ, Collett K, Stefansson IM, Straume O, Haukaas SA, Salvesen HB, Otte AP, Akslen LA
"EZH2 expression is associated with high proliferation rate and aggressive tumor
subgroups in cutaneous melanoma and cancers of the endometrium, prostate, and breast."
J Clin Oncol. 2006;24(2):268-73
PMID: 16330673

Haukaas SA, Halvorsen OJ, Daehlin L, Hostmark J, Akslen LA
"Is preoperative serum prostate-specific antigen level significantly related
to clinical recurrence after radical retropubic prostatectomy for localized prostate cancer?"
BJU Int. 2006;97(1):51-5
PMID: 16336328

Naumov GN, Akslen LA, Folkman J
"Role of angiogenesis in human tumor dormancy: animal models of the angiogenic
switch."
Cell Cycle. 2006;5(16):1779-87
PMID: 16931911

Gravdal K, Halvorsen OJ, Haukaas SA, Akslen LA
"Expression of bFGF/FGFR-1 and vascular proliferation related to clinicopathologic
features and tumor progress in localized prostate cancer."
Virchows Arch. 2006;448(1):68-74
PMID: 16220297

Collett K, Eide GE, Arnes J, Stefansson IM, Eide J, Braaten A, Aas T, Otte AP, Akslen LA
"Expression of enhancer of zeste homologue 2 is significantly associated with
increased tumor cell proliferation and is a marker of aggressive breast cancer."
Clin Cancer Res. 2006;12(4):1168-74
PMID: 16489070

Almog N, Henke V, Flores L, Hlatky L, Kung AL, Wright RD, Berger R, Hutchinson L, Naumov GN, Bender E, Akslen LA, Achilles EG, Folkman J
"Prolonged dormancy of human liposarcoma is associated with impaired tumor angiogenesis."
FASEB J. 2006;20(7):947-9
PMID: 16638967

Engelsen IB, Stefansson I, Akslen LA, Salvesen HB
"Pathologic expression of p53 or p16 in preoperative curettage specimens identifies
high-risk endometrial carcinomas."
Am J Obstet Gynecol. 2006;195(4):979-86
PMID: 16677592

Fluge Ø, Bruland O, Akslen LA, Lillehaug JR, Varhaug JE
"Gene expression in poorly differentiated papillary thyroid carcinomas."
Thyroid. 2006;16(2):161-75
PMID: 16676402

**3 forskningsbiobanker er tilknyttet prosjektet:**

ID: 130 (FHI Biobankregisteret)
"Prostatabiobank. Kliniske og molekylærbiologiske studier av pasienter med kreft i prostata"
Ansvarlig institusjon: Universitetet i Bergen
Ansvarshavende: Lars A Akslen
Etablert i Før 1990

ID: 320 (FHI Biobankregisteret)
"Studier vedrørende patogenese, prognostiske faktorer og behandling ved gynekologisk cancer.. REKIII nr 052.01"
Ansvarlig institusjon: Universitetet i Bergen
Ansvarshavende: Akslen Lars A.
Etablert i Før 1990

ID: 336 (FHI Biobankregisteret)
"Studier vedrørende patogenese, prognostiske faktorer og behandling ved gynekologisk cancer. REKIII nr 052.01"
Ansvarlig institusjon: Universitetet i Bergen
Ansvarshavende: Salvesen Helga B.
Etablert i Før 1990

Forskerutdanning - dr.grad 911255:

# Produktkvalitet og komplikasjoner ved blodplatetransfusjoner

Prosjektansvarlig: **Torunn Oveland Apelseth** (ovto@helse-bergen.no), Helse Bergen HF
Prosjektet er tilknyttet Kompetansesenter for klinisk forskning.

---

**- Behandling med blodplatetransfusjoner bør tilpasses den enkelte pasients behov og risikoprofil, sier doktorgradsstipendiat Torunn Oveland Apelseth ved Blodbanken, Haukeland Universitetssjukehus. Utvidet kvalitetsvurdering av blodplateprodukter under lagring gir oss kunnskap som vil kunne forbedre behandlingen av alvorlig syke pasienter.**

Særskilte forhold rundt produksjon og oppbevaring av blodplateprodukter gjør dem utsatt for forurensning av bakterier og andre sykdomsfremmende organismer. Vi har i dag gode rutiner for utvelgelse av blodgivere og undersøkelser av mulige smittestoffer i blodprodukter. Nylig utviklede metoder for å ytterligere reduksjon av smitterisiko ved blodplatetransfusjon, såkalt patogeninaktivering, er likevel tatt i bruk av Blodbanken ved Haukeland Universitetssjukehus. Denne metoden hindre oppvekst av smittestoffer, men den påvirker også viktige funksjoner i blodplatene selv. I forbindelse med utprøving av patogeninaktiverte blodplater har vi sett det nødvendig å gjøre en kommersielt uavhengig vurdering av hvilke konsekvenser patogeninaktivering har for kvaliteten av blodplateproduktet.

Effektiv utnyttelse av blodplater forutsetter god blodplatefunksjon gjennom hele lagringstiden samt lave nivåer av løselige substanser som øker risiko for transfusjonsrelaterte komplikasjoner. I våre studier finner vi klare tegn på at blodplatene blir påvirket av hvilken metode som brukes for fremstilling av blodplateproduktet. Som følge av patogeninaktiveringen utsettes blodplatene for øket mekanisk og kjemisk stress sammenliknet med vanlig fremstilte blodplateprodukter. Dette fører til dårligere kvalitet og lavere innhold av blodplater. Vi har også vist at nivået av løselige substanser som kan medføre en pasientrisiko stiger under lagring av blodplatekonsentrater. Disse løselige substansene produseres av blodplatene selv som følge av ytre stress eller øket alder.

Vi opplever sjelden komplikasjoner ved blodplatetransfusjoner i Norge i dag. Nylig publiserte amerikanske og europeiske kliniske studier viser derimot høy forekomst av transfusjonsreaksjoner både ved transfusjon av patogeninaktiverte og vanlige blodplater. Dette kan tyde på en betydelig underrapportering av denne typen komplikasjoner i Norge. Symptomer som frysninger, feber, skjelvinger, utslett og/eller pustebesvær kan sees etter blodplateoverføring. Årsaken til disse symptomene er fremdeles ikke avklart, noe som gjør forebyggende behandling vanskelig. Løselige substanser produsert av blodplater kan medvirke til komplikasjoner ved blodplatetransfusjon. Vi vil i arbeidet vårt fremover vurdere disse stoffenes betydning for effekt og komplikasjonsrisiko ved blodplateoverføring.

**2 vitenskapelige artikler er publisert i 2006:**

Ryningen A, Apelseth T, Hausken T, Bruserud Ø
"Reticulated platelets are increased in chronic myeloproliferative disorders, pure erythrocytosis, reactive thrombocytosis and prior to hematopoietic reconstitution after intensive chemotherapy."
Platelets. 2006;17(5):296-302
PMID: 16928601

Apelseth TO, Hervig TA, Wentzel-Larsen T, Bruserud O
"Cytokine accumulation in photochemically treated and gamma-irradiated platelet concentrates during storage."
Transfusion. 2006;46(5):800-10
PMID: 16686848

**2 forskningspublikasjoner i 2006:**

Apelseth TO, Bruserud Ø, Wentzel-Larsen T, Bakken AM, Hervig T.
"Measurements of in vitro platelet quality parameters in photochemical treated and gamma-irradiated single-donor platelet concentrates during storage."
Vox Sang. 2006, 91 (Suppl 2), 40

Hervig TA, Apelseth T, Søndergaard M.
"Plasma/platelet pathogen inactivation."
ISBT Science Series. 2006, 1, 227-229

**2 forskningsbiobanker er tilknyttet prosjektet:**

ID: 938 (FHI Biobankregisteret)
"Blodplatefunksjon ved patogeninaktivering av blodplatekonsentrater Forekomst av cytokiner i patogeninaktiverte blodplatekonsentrater"
Ansvarlig institusjon: Helse Bergen HF
Ansvarshavende: Hervig T, Apelseth T
Etablert i 2006

Forskerutdanning - postdoc 911273:

# Cancer thyroideae - molekylærbiologi og klinikk

Prosjektansvarlig: **Thomas Arnesen** (thomas.arnesen@mbi.uib.no), Universitetet i Bergen

## Nye humane proteiner involvert i celledød.

**Protein N-terminal acetylering er en vanlig modifisering av eukaryote proteiner, men de humane enzymene som katalyserer reaksjonen er lite studerte. Vi har vist at NATH-hARD1, det første beskrevne humane komplekset med N-terminal acetyltransferase aktivitet er viktig for å opprettholde normal cellevekst og beskytte mot apoptose.**

Protein N-terminal(N-alpha) acetylering er en velkjent og vanlig modifisering av eukaryote proteiner. En slik modifisering vil kunne påvirke proteiners stabilitet, lokalisering og aktivitet. Imidlertid er de humane enzymene som katalyserer reaksjonen lite studerte. Vi har beskrevet det første humane komplekset med N-terminal acetyltransferase (NAT) aktivitet, NATH-hARD1 (Arnesen et al., Biochem J, 2005) og vist at komplekset er viktig for normal cellevekst og beskyttelse mot apoptose (Arnesen et al., Oncogene, 2006). hARD1 er den katalytiske subenheten i komplekset, men NATH trolig forankrer komplekset til ribosomer der proteinsyntesen foregår. NATH ble originalt funnet overuttrykt i papillære carcinomer relativt til non-tumour thyroidea vev (Fluge et al., Oncogene, 2002). Vi har det siste året fortsatt våre studier for å vise at hemming av dette komplekset sensitiserer ulike kreftceller for cytostatikabehandling. Våre funn tyder på at NATH-hARD1 komplekset kan være et mål for kjemoterapi i ulike celletyper.

I humane celler har vi vist at NATH-hARD1 komplekset er stabilt assosiert med enda en acetyltransferase, hNAT5 (Arnesen et al., Gene, 2006). Vi arbeider videre for å bestemme funksjonen til denne nye subenheten.

I forhold til lavere organismer har menneskeceller trolig et mer komplekst system for å acetylere N-terminalen til proteiner. Vi har funnet at det finnes enda en NAT i humane celler, hARD2, som ligner på og som kan ha en funksjon som komplementerer hARD1 (Arnesen et al., BMC Biochemistry, 2006).

Videre har vi studert andre nye humane NAT enzymer og vist at også noen av disse har en signifikant betydning i regulering av cellevekst/apoptose (Arnesen et al., unpublished).

**4 vitenskapelige artikler er publisert i 2006:**

Arnesen T, Gromyko D, Pendino F, Ryningen A, Varhaug JE, Lillehaug JR
"Induction of apoptosis in human cells by RNAi-mediated knockdown of hARD1 and NATH, components of the protein N-alpha-acetyltransferase complex."
Oncogene. 2006;25(31):4350-60
PMID: 16518407

Arnesen T, Betts MJ, Pendino F, Liberles DA, Anderson D, Caro J, Kong X, Varhaug JE, Lillehaug JR
"Characterization of hARD2, a processed hARD1 gene duplicate, encoding a human protein N-alpha-acetyltransferase."
BMC Biochem. 2006;7:13
PMID: 16638120

Arnesen T, Anderson D, Torsvik J, Halseth HB, Varhaug JE, Lillehaug JR
"Cloning and characterization of hNAT5/hSAN: an evolutionarily conserved component of the NatA protein N-alpha-acetyltransferase complex."
Gene. 2006;371(2):291-5
PMID: 16507339

Knappskog S, Geisler J, Arnesen T, Lillehaug JR, Lønning PE
"A novel type of deletion in the CDKN2A gene identified in a melanoma-prone family."
Genes Chromosomes Cancer. 2006;45(12):1155-63
PMID: 17001621

**3 forskningspublikasjoner i 2006:**

Arnesen T
"HIF-1α and ARD1: enemies, friends or neither?"
Nature Reviews Cancer, 2006. 6 (3): doi:10.1038/nrc1779-c1.

Arnesen T, Kong X, Evjenth R, Gromyko D, Varhaug JE, Lin Z, Sang N, Caro J, Lillehaug JR
"Interaction between HIF-1alpha (ODD) and hARD1 does not induce acetylation and destabilization of HIF-1alpha"
BCCR, Solstrand, Mai 2006

Arnesen T, Gromyko D, Pendino F, Ryningen A, Varhaug JE, Lillehaug JR
"Induction of apoptosis in human cells by RNAi-mediated knockdown of hARD1 and NATH, components of the protein N-alpha-acetyltransferase complex."
BCCR, Solstrand, Mai 2006

**1 doktorgrader er avlagt i 2006:**

Arnesen T
"NATH and hARD1, components of the human NatA protein N-alpha-acetyltransferase complex: characterization of cellular function"
Februar 2006
Hovedveileder: Jan Erik Varhaug

**1 forskningsbiobanker er tilknyttet prosjektet:**

ID: 82 (FHI Biobankregisteret)
"Kreft i skjoldbruskkjertelen"
Ansvarlig institusjon: Helse Bergen HF
Ansvarshavende: Varhaug JE
Etablert i Før 1990

Korttidsstipend 911282:

# Tumorbiologiske markører ved aggressive melanomer

Prosjektansvarlig: **Ingeborg M. Bachmann** (ingeborg.bachmann@gades.uib.no), Universitetet i Bergen
Prosjektet er tilknyttet Nasjonal strategi for kreftområdet i Nasjonal helseplan.

## Tumorbiologiske markører med malignt melanom

**Økt innsikt i tumorbiologiske mekanismer og prognostiske faktorer ved malignt melanom vil kunne bidra til bedre diagnostikk og til seleksjon av pasienter til målrettet terapi. Vi har studert ulike tumorbiologiske egenskaper ved malignt melanom med spesielt fokus på betydningen for prognose.**

Malignt melanom (føflekkreft) har vist betydelig økt forekomst siden Kreftregisteret startet sine registreringer på 1950-tallet. I Norge diagnostiseres nå over 1000 nye tilfeller per år. Metastasepotensialet øker ved tykke melanom i vertikal vekstfase, i motsetning til melanom (in situ eller mikroinvasive) som er i horisontal vekstfase. Det er uklart hvilke faktorer som er avgjørende for utvikling av invasive egenskaper, og hvilke tumorbiologiske markører som best kan påvise denne transformasjonen på et tidligst mulig stadium.

Tumorcellers evne til kontakt med celler i bindevev og karstrukturer er av stor betydning for utvikling og progresjon av cancer. Cadherinene er proteiner som danner kontakt mellom celler og bidrar til å opprettholde vevsstruktur. Endring i cadherinprofil vil kunne påvirke cellenes evne til å invadere vev, og for maligne melanomer er det postulert at cellene skifter fra uttrykk av E-cadherin til N-cadherin ("cadherin switch"), og at dette medfører økt evne til invasjon og metastasering.

Vi har karakterisert adhesjonsprofilen og deler av Wnt-signalveien i melanomer, og har blant annet vist at endret uttrykk av proteinet β-catenin og skift fra ekspresjon av E-cadherin til P-cadherin har betydning for vekst og prognose ved malignt melanom.
Integrinene er en annen gruppe molekyler av betydning for kontakt mellom celler. Disse proteinene er også nært knyttet til cytoskjelettet og spiller en rolle i signaloverføringen mellom celler, delvis gjennom binding til viktige tyrosin kinaser. Vi har videre påvist nye sammenhenger mellom overflatemolekylet αv-integrin og forekomst av nekrose, og dette har betydning for pasientens prognose. Vi har videre funnet en sammenheng mellom apoptose (programmert celledød) og redusert overlevelse hos pasienter med nodulært malignt melanom.

Generelt er det kjent at regulering av cellesyklus spiller en viktig rolle både for initiering og vekst av tumor. Publiserte studier, også våre egne, bekrefter betydningen av cellesyklusregulatoren p16 for malignitetsutviklingen i melanomer, men årsaken til inaktiveringen er fremdeles uklar. Det er sannsynlig at forandringer i genuttrykk som ikke direkte skyldes endring i cellenes DNA (epigenetiske forandringer) er av betydning. I den forbindelse er regulering av Polycomb-gruppen av gener (PcG) viktig, og medlemmer av PcG er også regnet som aktuelle markører for celler med stamcelle-liknende egenskaper, en cellepopulasjon som oppfattes som sentral både for utvikling av kreft og for kreftcellers resistens mot behandling. Vi har hittil studert to sentrale PcG-proteiner, EZH2 og BMI-1, og gjort nye og viktige funn, blant annet har vi vist sammenheng mellom uttrykk av EZH2 og dårlig prognose ved malignt melanom og andre kreftformer. BMI-1 ble funnet å være beskyttende i prognostisk sammenheng i vår studie, som er den første som beskriver uttrykket av dette proteinet i melanomer.

**1 vitenskapelige artikler er publisert i 2006:**

Bachmann IM, Halvorsen OJ, Collett K, Stefansson IM, Straume O, Haukaas SA, Salvesen HB, Otte AP, Akslen LA
"EZH2 expression is associated with high proliferation rate and aggressive tumor
subgroups in cutaneous melanoma and cancers of the endometrium, prostate, and breast."
J Clin Oncol. 2006;24(2):268-73
PMID: 16330673

**3 forskningspublikasjoner i 2006:**

Bachmann IM, Straume O, Akslen LA
"Impact of tumor necrosis, apoptosis and hypoxia related markers on aggressiveness and disease progression in cutaneous melanoma"
EADV, Rhodes, Greece, October 2006

Bachmann IM, Straume O, Naumov GN, Akslen LA.
"Tumor necrosis is associated with increased αvβ3 expression and poor prognosis in cutaneous melanoma."
Manuscript submitted

Bachmann, I.M., Puntervoll, H.E. & Akslen, L.A.
"Loss of BMI-1 expression is important for the clinical progress of malignant melanoma"
Manuscript resubmitted

**1 forskningsbiobanker er tilknyttet prosjektet:**

ID: 140 (FHI Biobankregisteret)
"Retrospektiv studie av maligne melanomer"
Ansvarlig institusjon: Universitetet i Bergen
Ansvarshavende: Akslen LA
Etablert i Før 1990

Forskningsprosjekt 911224:

# Psykofarmakologisk behandling ved schizofreni

Prosjektansvarlig: **Jan Øystein Berle** (jan.oeystein.berle@helse-bergen.no), Helse Bergen HF
Prosjektet er tilknyttet Opptrappingsplanen for psykisk helse i Nasjonal helseplan.

---

**I denne studien ønsket vi å gjøre objektive registreringer av fysiologiske endringer og motorisk aktivitet relatert til bivirkninger hos schizofrene pasienter under medikamentell antipsykotisk behandling. Tross betydelige fremskritt innen psykofarmakologi er bivirkninger fortsatt et klinisk problem ved schizofreni.**

Schizofreni er vår alvorligste og mest invalidiserende sinnslidelse. Medikamentell behandling med antipsykotisk medisin over lengre tid er indisert hos de aller fleste pasienter med denne lidelsen. Imidlertid er det ofte rapportert bivirkninger ved slik behandling og hos enkelte er det også vanskelig å få tilfredsstillende effekt av behandlingen. Schizofreni oppfattes nå som en hjerneorganisk lidelse med funksjonelle forandringer i cerebral aktivitet, forandringer som lar seg påvise ved nyere undersøkelsesmetoder som funksjonell magnetresonansundersøkelse (fMRI). I tillegg til tenkningsmessige forandringer hos pasienter med schizofreni, sees hyppig atferdsendring, motoriske forandringer samt fall i funksjonsnivå.

Antipsykotiske legemidler er førstevalg i den medikamentelle behandlingen. Motoriske bivirkninger sees hyppig ved de eldre antipsykotika, men kan også forekomme ved de nyere medikamentene. Kvalitative og kvantitative trekk ved den motorisk aktiviteten samt endringer i denne kan således reflektere så vel sykdom, endring av sykdomstilstand ved behandling samt bivirkninger av behandlingen. Antipsykotiske legemidler kan også påvirke det autonome nervesystemet, og derigjennom bl.a. endre hjerterytmen.

Objektiv kartlegging av motorikk og autonom aktivering hos pasienter med schizofreni har bare i liten grad vært foretatt. I denne studien bruker vi en aktigraf for å få et mål på motorisk aktivitet. Denne bæres rundt håndleddet som et armbåndsur og registrerer aktivitet pr. minutt. Vi bruker også et lite apparat på 10 gram, festet til brystet med to EKG-elektroder. Dette gjør vi for å registrere avstand mellom hjerteslagene, og derigjennom kunne få et mål på autonom aktivitet. Tidsseriene med data analyseres med tradisjonelle statistiske metoder og nyere ikke-lineære matematiske teknikker. Vi foretar i tillegg en kartlegging av kognitiv fungering (kortfattet nevropsykologisk testbatteri) og vurderer livskvalitet (spørreskjema).

Vi sammenligner kronisk schizofrene pasienter og pasienter med andre funksjonelle psykoser med friske kontrollpersoner som også inkluderes. I tillegg ser vi om disse metodene kan brukes til å avgrense undergrupper blant schizofrene pasienter og om det er forskjeller i forhold til medikamentbruk.

Konklusjon. Våre foreløpige data viser at schizofrene pasienter har en lavere motorisk aktivitet og et mer stereotypt bevegelsesmønster enn friske kontrollpersoner. Det ser også ut til at bivirkninger effektivt lar seg objektivt registrere ved slik metodikk.

Relaterte vitenskapelige artikler:


- Mueck-Weymann M et al. Effects of olanzapine and clozapine upon pulse rate variability. Depression and anxiety 2002; 16: 93-99
- Hauge ER, Berle JØ, Thoppil K, Oedegaard K, Holsten F, Fasmer OB. Patterns of motor activity in schizophrenia and depression. Poster at the ECNP (European College of Neuropsychopharmacology Congress), Stockholm, Sweden. October 9.-13th, 2004
- Berle JØ, Hauge ER, Oedegaard K, Holsten F, Fasmer OB. Objective registration of motor activity pattern in schizophrenia and depression. Poster presentation at the APA, Atlanta, GA, USA – May 23rd, 2005.
- Berle JØ, Castberg I, Fasmer OB. Objective registration of motor activity in schizophrenia. Poster presented at the WPA XIII World Conference in Cairo, Egypt – September 10th -15th, 2005.

**1 forskningspublikasjoner i 2006:**

Berle JØ, Hauge E, Ødegaard KJ, Holsten F, Fasmer OB
"Reduced complexity of motor activity patterns in schizophrenia."
Poster No 6 presented at Thirteenth Biennal Winter Workshop on Schizophrenia Research, Davos Switzerland - February 4th-10th, 2006

Forskerutdanning - dr.grad 911085:

# Hjerneatrofi ved Parkinsons sykdom

Prosjektansvarlig: **Mona K. Beyer** (bemk@sir.no), Helse Stavanger HF
Prosjektet er tilknyttet Nasjonalt kompetansesenter for bevegelsesforstyrrelser.

## Forandringer i hjernen ved Parkinson's sykdom og demens

**I prosjektet "Hjerneatrofi ved Parkinson's sykdom" studeres hjerneforandringer på magnettomografibilder (MR) av pasienter med Parkinson's sykdom med og uten demens. En av målsetningene med prosjektet er å finne karakteristiske forandringer i hjernen hos disse pasientene som skiller dem fra kontrollpersoner og pasienter med andre typer demens.**

Parkinson's sykdom rammer nerveceller i hjernen som inneholder dopamin. Sykdommen er kronisk og progredierende noe som innebærer at symptomene øker med tiden. I begynnelsen er det bevegelsesforstyrrelser som dominerer sykdomsbildet, men etter en del år vil mange av pasientene bli rammet av demens. Hyppigheten av demens hos denne pasientgruppen er ca 6 ganger høyere enn i en befolkning av eldre som ikke har Parkinson's sykdom. Man vet ikke årsaken til denne økte demens-hyppigheten eller hvilke hjerneforandringer som ligger bak. Ved undersøkelser hos spesialister innenfor demens er karakteristiske symptomer på demens hos Parkinson-pasienter oppdaget, som skiller dem fra pasienter med for eksempel Alzheimer demens. Også ved studier av hjernen til disse pasientene mener mange at sykdomsforandringer i nervecellene ved Alzheimer sykdom er annerledes enn hos pasienter med Parkinson's sykdom.

En del studier har også brukt bilder av hjernen til å se på endring av spesifikke hjerneområder hos disse pasientene. Vi har tatt magnettomografibilder (MR) av pasienter med Parkinson's sykdom med og uten demens, samt av pasienter med Alzheimer demens og en annen type demens som kalles Lewy Body Demens. Alle tre grupper hadde lik alvorlighetsgrad av demens bedømt ved mini mental status (MMS), som er en standardisert og enkel demenstest. Vi ønsket å sammenligne bilder av hele hjernen i hver gruppe mot hverandre for å se etter om det er ulike karakteristiske forandringer for hver enkelt gruppe. Dette ville i så fall kunne forklare noen av de ulikhetene som er sett ved klinisk undersøkelse av pasientene. Vi har sett etter atrofi dvs områder av hjernen hvor hjernevevet krymper mer enn normal aldring skulle tilsi.

Våre resultater viser at de områdene av hjernen som viser atrofi dvs krymper mer enn normalt er ulike i de studerte gruppene. Ved Parkinson's sykdom ses forandringer i øvre del av tinninglappene, samt parietal og frontallappene sammenlignet med friske eldre. De med Alzheimer demens har forandringer som er mer uttalt enn hos Parkinson gruppen i deler av tinninglappene, i områder som er kjent som betydningsfulle for korttidshukommelsen. De med Lewy Body Demens har mer atrofi enn Parkinson med demens gruppen i parietal og occipital lappene. Hvis man vil sammenligne graden av atrofi ser det ut til at pasienter i Alzheimer gruppen har mest forandringer, Demens med Lewy legemer noe mindre, mens pasientene i gruppen Parkinson med demens har minst atrofi av de tre gruppene.

For å oppsummere funnene ser det altså ut til at pasienter som alle har demens med nokså lik alvorlighetsgrad bedømt ut fra tester, men med ulik type demens, har forskjellig atrofimønster i hjernen. Fremtidige utfordringer blir å kartlegge hvilke symptomer som knyttes til atrofi i de ulike områdene og hvilke hjerneforandringer som forårsaker atrofien.

**2 vitenskapelige artikler er publisert i 2006:**

Beyer MK, Aarsland D, Greve OJ, Larsen JP
"Visual rating of white matter hyperintensities in Parkinson's disease."
Mov Disord. 2006;21(2):223-9
PMID: 16161159

Beyer MK, Janvin CC, Larsen JP, Aarsland D
"An MRI study of patients with Parkinson's disease with mild cognitive impairment and dementia using voxel based morphometry."
J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2006
PMID: 17028119

**1 forskningspublikasjoner i 2006:**

Beyer MK, Janvin CC, Larsen JP, Aarsland D
"An MRI study of mild cognitive impairment in Parkinsons Disease"
Parkinsonism & Related Disorders 2006;12(suppl1):25

Forskningsprosjekt 911099:

# Eksperimentell terapi og biologiske mekanismer relatert til hjernesvulsters vekst og spredning

Prosjektansvarlig: **Rolf Bjerkvig** (rolf.bjerkvig@pki.uib.no), Universitetet i Bergen
Prosjektet er tilknyttet Nasjonal strategi for kreftområdet i Nasjonal helseplan.

---

**Forskningsgruppen arbeider med å forstå hvordan kreftsvulster i hjernen oppstår og utvikle nye behandlingsmetoder mot disse sykdommene.**

I Norge opptrer det årlig mellom 3-400 nye tilfeller av primære hjernesvulster (gliomer). Disse utgjør omtrent 50 % av det totale antall intrakraniale svulster hvor de maligne formene har en svært dårlig prognose med en gjennomsnittlig overlevelse på ca 1 år. Til tross for intensiv forskning i løpet av de siste 40 årene er ikke behandlingstilbudet fordisse pasientene bedret. Det er derfor et stort behov for nye effektive behandlingsmetoder for denne sykdommen. Selv om vår forskning for en stor grad har vært fokusert mot motutvikling av nye behandlingsprinsipper for hjernekreft har vi også styrket betydelig vår basalforskning. Dette for å kunne finne nye angrepspunkter mot kreftcellene og på grunnlag av dette designe nye molekyler med en terapeutisk virkning. Vi har med støtte fra Helse Vest identifisert en transformert stamcellefenotype som finnes i alle humane hjernesvulster. Vi har nylig vist at denne fenotypen er meget invasiv og kan gi opphav til nye hjernesvulster. Et epokegjørende funn som ble publisert av forskningsgruppen i 2006 er at kreftstamcellene kan vokse uten at det dannes nye blodkar til svulstene. Forskningsgruppen har fokusert betydelige ressurser mot å kartlegge mekanismene bak disse funnene.

Sammen med professor Per Eystein Lønning ved Onkologisk avd. har forskningsgruppen bygget opp genterapiprogrammet ved Haukeland sykehus. Dette har vært et ledd i en nasjonal satsning innenfor genterapi. Programmet er fokusert rundt virale vektor-systemer som brukes til å slå av og på gener i kreftceller.

**11 vitenskapelige artikler er publisert i 2006:**

Goplen D, Wang J, Enger PØ, Tysnes BB, Terzis AJ, Laerum OD, Bjerkvig R
"Protein disulfide isomerase expression is related to the invasive properties of malignant glioma."
Cancer Res. 2006;66(20):9895-902
PMID: 17047051

Bøe SO, Haave M, Jul-Larsen A, Grudic A, Bjerkvig R, Lønning PE
"Promyelocytic leukemia nuclear bodies are predetermined processing sites for damaged DNA."
J Cell Sci. 2006;119(Pt 16):3284-95
PMID: 16868026

Sundlisaeter E, Wang J, Sakariassen PØ, Marie M, Mathisen JR, Karlsen BO, Prestegarden L, Skaftnesmo KO, Bjerkvig R, Enger PØ
"Primary glioma spheroids maintain tumourogenicity and essential phenotypic traits after cryopreservation."
Neuropathol Appl Neurobiol. 2006;32(4):419-27
PMID: 16866987

Thorsen F, Enger Oyvind, Wang J, Bjerkvig R, Pedersen PH
"Human glioblastoma biopsy spheroids xenografted into the nude rat brain show growth inhibition after stereotactic radiosurgery."
J Neurooncol. 2006
PMID: 16955221

Thorsen F, Afione S, Huszthy PC, Tysnes BB, Svendsen A, Bjerkvig R, Kotin RM, Lønning PE, Hoover F
"Adeno-associated virus (AAV) serotypes 2, 4 and 5 display similar transduction profiles and penetrate solid tumor tissue in models of human glioma."
J Gene Med. 2006;8(9):1131-40

PMID: 16810631

Piepoli T, Jakupoglu C, Gu W, Lualdi E, Suarez-Merino B, Poliani PL, Cattaneo MG, Ortino B, Goplen D, Wang J, Mola R, Inverardi F, Frassoni C, Bjerkvig R, Steinlein O, Vicentini LM, Brüstle O, Finocchiaro G
"Expression studies in gliomas and glial cells do not support a tumor suppressor role for LGI1."
Neuro-oncol. 2006;8(2):96-108
PMID: 16533756

Huszthy PC, Brekken C, Pedersen TB, Thorsen F, Sakariassen PO, Skaftnesmo KO, Haraldseth O, Lønning PE, Bjerkvig R, Enger PO
"Antitumor efficacy improved by local delivery of species-specific endostatin."
J Neurosurg. 2006;104(1):118-28
PMID: 16509155

Brekke C, Lundervold A, Enger PØ, Brekken C, Stålsett E, Pedersen TB, Haraldseth O, Krüger PG, Bjerkvig R, Chekenya M
"NG2 expression regulates vascular morphology and function in human brain tumours."
Neuroimage. 2006;29(3):965-76
PMID: 16253523

Werbowetski-Ogilvie TE, Seyed Sadr M, Jabado N, Angers-Loustau A, Agar NY, Wu J, Bjerkvig R, Antel JP, Faury D, Rao Y, Del Maestro RF
"Inhibition of medulloblastoma cell invasion by Slit."
Oncogene. 2006;25(37):5103-12
PMID: 16636676

Sakariassen PØ, Prestegarden L, Wang J, Skaftnesmo KO, Mahesparan R, Molthoff C, Sminia P, Sundlisaeter E, Misra A, Tysnes BB, Chekenya M, Peters H, Lende G, Kalland KH, Øyan AM, Petersen K, Jonassen I, van der Kogel A, Feuerstein BG, Terzis AJ, Bjerkvig R, Enger PØ
"Angiogenesis-independent tumor growth mediated by stem-like cancer cells."
Proc Natl Acad Sci U S A. 2006;103(44):16466-71
PMID: 17056721

Terzis AJ, Niclou SP, Rajcevic U, Danzeisen C, Bjerkvig R
"Cell therapies for glioblastoma."
Expert Opin Biol Ther. 2006;6(8):739-49
PMID: 16856796

## 1 forskningspublikasjoner i 2006:

Bjerkvig, R., Terzis, A.J.A, Mork, S.
"Invasion and Metastasis"
Russel&Rubinsteins Pathology of Tumours of the Nervous System, 7th Edition, Edvard Arnold Publishers, M. Rosenblum, DD. Bigner and R.E. Mc Lendon eds.

## 2 doktorgrader er avlagt i 2006:

Enger M
"The NG2 proteoglycan. Functional and Therapeutic Implications for Human Brain Tumours"
Mai 2006
Hovedveileder: Rolf Bjerkvig

Huszthy PC
"Studies on viral gene transfer and angiogenesis inhibition in experimental glioma models"
November 2006
Hovedveileder: Rolf Bjerkvig

Forskningsprosjekt 911109:

# Multiple Sclerosis. Gene Expression Profiling of Histopathological and Clinical hetrogenity

Prosjektansvarlig: **Lars Bø** (labo@helse-bergen.no), Universitetet i Bergen
Prosjektet er tilknyttet Nasjonalt kompetansesenter for Multippel sklerose.

## Er multippel sklerose flere ulike sykdommer?

**Multippel sklerose (MS) er en hyppig årsak til invaliditet hos unge. Sykdomsforløpet arter seg svært ulikt hos forskjellige pasienter.**
**- Vi undersøker om sykdomsmekanismene kan være forskjellige hos ulike MS-pasienter, sier prosjektleder Lars Bø ved Nasjonalt kompetansesenter for multippel sklerose på Haukeland Universitetssykehus.**

MS er kjennetegnet ved at det oppstår flekker med betennelse i hjerne og ryggmarg, hvor isolasjonsmaterialet rundt nervetrådene er fjernet. Dermed skades nervetrådene. Konsekvensene er at ledningen av nerveimpulser hemmes.

MS er en ulikeartet sykdom, sykdomsforløpet kan arte seg forskjellig og er vanskelig forutsigbart hos den enkelte pasient. Også fordelingen av flekker i hjernen og det mikroskopiske bildet av disse er ulikeartet. MS kan derfor være et samlebegrep på ulike sykdomsbilder som trenger forskjellig behandling og har forskjellig prognose.

- Vi tar i dette forskningsprosjektet sikte på å bruke såkalt mikromatriseteknikk for å undersøke disse forskjellene nærmere, sier prosjektleder Bø.

- Vi vil studere hvilke gener som "slås av og på" i og utenfor sykdomsflekker i hjernevev fra avdøde MS pasienter.

Teknikken som brukes i prosjektet gjør det mulig å studere flere tusen gener samtidig.

- Vi vil lete etter mønstre i hvilke gener som slås av og på, og sammenholde slike mønstre med kliniske data, herunder røntgenfunn (MRI), mikroskopiske patologiundersøkelser, blodprøver, og spinalvæskefunn. På denne måten søker forskningsgruppen å komme fram til en "molekylær" klassifikasjon av MS som kan brukes til å tilpasse behandlingen avhengig av sykdomsgruppe, og å kunne gi pasientene en mere nøyaktig prognose.

Forskningsprosjektet utføres i samarbeid med MS-senteret ved VU medisch centrum, et universitetssykehus i Amsterdam. Første del av prosjektet har gått ut på å analysere et obduksjonsmateriale ved sykehuset i Amsterdam, for å finne hvilket vev som er egnet for mikromatriseundersøkelsene, og å se om det ved mikroskopiske undersøkelser er holdepunkt for at sykdomsmekanismene er ulikeartet. Denne første delen er avsluttet, resultatene viser at ved kronisk MS finner en ikke de samme forskjellene i sykdomsmekanismer som tidligere er beskrevet ved de mer sjeldne akutte MS-formene. Forskningsgruppen arbeider nå videre i samarbeid med en forskingsgruppe i Nottingham i England med studier av forskjeller mellom to hovedforløpsformer av MS: primær progressiv MS og sekundær progressiv MS. En har også startet med neste steg som er mikromatriseundersøkelsene. Denne delen av prosjektet skjer i samarbeid med postdok. forsker Christine Stansberg og professor Vidar Steen ved Senter for Medisinsk Genetikk og Molekylærmedisin.

**5 vitenskapelige artikler er publisert i 2006:**

Gilmore CP, Bö L, Owens T, Lowe J, Esiri MM, Evangelou N
"Spinal cord gray matter demyelination in multiple sclerosis-a novel pattern of residual plaque morphology."
Brain Pathol. 2006;16(3):202-8
PMID: 16911477

van Horssen J, Schreibelt G, Bö L, Montagne L, Drukarch B, van Muiswinkel FL, de Vries HE
"NAD(P)H:quinone oxidoreductase 1 expression in multiple sclerosis lesions."
Free Radic Biol Med. 2006;41(2):311-7
PMID: 16814112

van Horssen J, Bö L, Dijkstra CD, de Vries HE
"Extensive extracellular matrix depositions in active multiple sclerosis lesions."
Neurobiol Dis. 2006;24(3):484-91
PMID: 17005408

Bö L, Geurts JJ, Mörk SJ, van der Valk P
"Grey matter pathology in multiple sclerosis."
Acta Neurol Scand Suppl. 2006;183:48-50
PMID: 16637929

Teunissen CE, Dijkstra CD, Jasperse B, Barkhof F, Vanderstichele H, Vanmechelen E, Polman CH, Bö L
"Growth-associated protein 43 in lesions and cerebrospinal fluid in multiple sclerosis."
Neuropathol Appl Neurobiol. 2006;32(3):318-31
PMID: 16640650

**7 forskningspublikasjoner i 2006:**

Gilmore CP, Bö L, Owens T, Esiri MM, Lowe J, Evangelou N
"Spinal cord gray matter is a predilection site for demyelination in multiple sclerosis"
Neurology 2006 66 (5): A374-A374 Suppl. 2

Gilmore CP, Bö L, Owens T, Lowe J, Esiri M, Evangelou N
"Spinal cord grey matter is a predilection site for demyelination in multiple sclerosis"
Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry 77(12): 1389-1389, 2006

Couturier N, Zappulla J, Lauwers-Cances V, Uro-Coste E, Bö L, Liblau L
"Real time RF-PCR reveals increased mast cell transcripts in MS lesions"
Clinical Immunology 119: S115, Suppl S, 2006

Gilmore CP, Geurts JJ, Bö L, Evangelou N, Bot JC, van Schijndel RA, Pouwels PJW, Barkhof F
"Sensitivity of high resolution MRI for detecting grey matter demyelination in the spinal cord in multiple sclerosis: A postmortem MRI histopathological correlative study"
Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry 77 (1): 130. 2006.

Gilmore C, Bö L, Owens T, DeLuca G, Lowe J, Esiri M, Evangelou N
"Evidence of substantial spinal cord neuronal pathology in multiple sclerosis"
Multiple Sclerosis, 9 2006; vol. 12: pp. S2

Gilmore C, Donaldson I, Bö L, Owens T, Lowe J, Evangelou N
"Regional variation in the extent and pattern of grey matter demyelination in multiple sclerosis: a pathological comparison between the cerebral cortex, cerebellar cortex, thalamus and spinal cord"
Multiple Sclerosis, 9 2006; vol. 12: pp. S20.

Hooper-van Veen T, Berkhof H, Bochdanovits Z, Nielsen JM, Heutink P, Barkhof F, Verweij C, Bö L, Huitinga I, Polman CH, Uitdehaag BMJ
"Cross-linking pathological, radiological and clinical subgroups in multiple sclerosis: building a genetic bridge"
Multiple Sclerosis, 9 2006; vol. 12: pp. S226.

Forskerutdanning - dr.grad 911080:

# Identifisering av genforandringer, epigenetiske forandringer og gene slicing i relasjon til kjemoresistens ved primær-, samt metastatisk brystkreft.

Prosjektansvarlig: **Ranjan Chrisanthar** (ranjan.chrisanthar@mbi.uib.no), Helse Bergen HF

## Genforandringer som årsak til kjemoresistans ved primær brystkreft

**Kjemoresistans er hovedårsak til terapisvikt og død ved de fleste kreftsykdommer. Selv om en rekke teorier er utledet på grunnlag av in vitro eksperimenter, har man så langt liten viten om årsakene til kjemoresistans in vivo.**

Kjemoresistans er hovedårsak til terapisvikt og død ved de fleste kreftsykdommer. Selv om en rekke teorier er utledet på grunnlag av in vitro eksperimenter, har man så langt liten viten om årsakene til kjemoresistans in vivo.

Det er tidligere vist at mutasjoner i TP53 (genet som koder for p53 proteinet) predikerte for resistens ved antracycliner gitt primært brystkreft [1]. Hovedproblemet er at selv om det finnes en klar korrelasjon mellom spesifikke TP53-mutasjoner og kjemoresistans, gir det ingen entydig forklaring på resistensproblemet. Det finnes pasienter som responderer på terapi tross genmutasjoner, og vi finner også pasienter som er resistante selv om TP53-genet er normalt. TP53 spiller en nøkkelrolle i flere cellulære prosesser som veksarrest, DNA-reparasjonene og spesielt i apoptose i respons på genskader.

I likhet med andre gener utover TP53 sin funksjon i såkalte kaskader. Når en skade inntrer er det spesielle gener som senser dette og gjennom aktivering av nedstrøms gener under kaskaden gir en spesiell cellulær respons som kan resultere i reparasjon, vekstarrest eller programmert celledød (apoptose). Disse genskadene er kun delvis kjent og nøkkelspørsmålet, som blant annet hva som aktiverer apoptose i motsetning til vekstarrest eller reparasjon er ikke besvart. Et hovedproblem er det mangfold av gener som aktiveres gjennom slike prosesser.

På bakgrunn av dette er det utledet en arbeidshypotese som går ut på at hos de pasienter hvor det foreligger kjemoresistens tross normalt TP53, kan dette skyldes andre defekter lokalisert opp eller nedstrøms for TP53-funksjonen. Hoveddelen av arbeidet vil dreie seg om kartlegging av forandringer i disse mulige genene i TP53 kaskaden.

Gjennom en nasjonal studie har vi tilgang til 224 brystkreft tumores der 115 pasienter er randomisert og behandlet prospektivt med taxol og 109 pasienter er randomisert og behandlet med epirubicin monoterapi. Hoveddelen av arbeidet består i å kartlegge genmutasjoner samtidig med bestemmelse av metyleringsstatus.

Resultat så langt
Total RNA og genomisk DNA er blitt renset. cDNA er blitt syntetisert. Det er gjort mutasjonsanalyse av TP53, CHK2, PTEN, p14,p15, p16,p18,p19 p21, p21b, p27 og andre gen kandidater i TP53 kaskaden ved sekvens analyse. Funn er blitt verifisert med uavhengig cDNA og genomisk DNA. I tillegg er funn blitt sjekket for germline. Det er også gjort en del hypermetyleringsanalyse for aktuelle genkandidater.

Data foreligger nå for både taxol- og epirubicin-armen, og viser interessante funn, i det ser ut til å foreligge gen-assosiasjoner som ikke er påvist tidligere. Samtidig med at første publikasjon på materialet foreligger [2] arbeides det med nye publikasjoner. Samtidig blir det gjort genanalyser og funksjonelle studier som er direkte knyttet til funn som er oppdaget ved genanalyse.

1. Geisler, S., et al., Influence of TP53 gene alterations and c-erbB-2 expression on the response to treatment with doxorubicin in locally advanced breast cancer. Cancer Res, 2001. 61(6): p. 2505-12.

2. Staalesen, V., et al., The novel p21 polymorphism p21G251A is associated with locally advanced breast cancer. Clin Cancer Res, 2006. 12(20 Pt 1): p. 6000-4.

**1 vitenskapelige artikler er publisert i 2006:**

Staalesen V, Knappskog S, Chrisanthar R, Nordgard SH, Løkkevik E, Anker G, Ostenstad B, Lundgren S, Risberg T, Mjaaland I, Gram IT, Kristensen VN, Børresen-Dale AL, Lillehaug JR, Lønning PE
"The novel p21 polymorphism p21G251A is associated with locally advanced breast cancer."
Clin Cancer Res. 2006;12(20 Pt 1):6000-4
PMID: 17062672

Forskningsprosjekt 911296:

# Funksjonelle aspekter og molekylære endringer ved arvelige øyesykdommer

Prosjektansvarlig: **Anne Elisabeth Christensen** (anne.christensen@biomed.uib.no), Helse Bergen HF

---

**Prosjektet har som mål å kartlegge funksjonelle aspekter og genetiske endringer ved arvelige øyelidelser. Vi ønsker å kartlegge årsakene til sykdom på molekylært nivå for å utvikle nye behandlingsmetoder**

Prosjektet har tre hoveddeler. I det første delprosjektet studerer vi en sykdom som gir uklare hornhinner. Dr Bredrup i forskergruppen har publisert at årsaken til sykdommen skyldes en punktmutasjon i genet som koder for decorin, et protein som er lokalisert mellom kollagenfibrene i øyets hornhinne og som sørger for at kollagenorganiseringen er korrekt. Mutasjonen fører til en endret leseramme og dermed et kortere protein. Decorin, som er et leucine rikt proteoglykan, har vært assosiert med en rekke biologiske funksjoner som tyrosin kinase aktivitet, proliferasjon og vevsremodellering. Proteinet er viktig for kollagen fibrillogenesen og binder til mange forskjellige kollagentyper.

Vi vil etablere et modellsystem for den humane sykdommen ved å lage en musemodell. Vi har undersøkt likheten mellom menneske- og musegenet for decorin, og ved hjelp av dataanalyser har vi funnet at genene er så like at det er svært sannsynlig at vi klarer å reprodusere sykdommen hos mus. Vi har inngått en avtale med et fransk firma som fremstiller transgene mus, og ila et år vil musen være ferdig. Da vil vi prøve ut ulike prinsipper for terapi. Av stor interesse vil det da være å prøve ut lokal eksponering for siRNA mot decorin. Øyet er et ideelt organ for utprøvende behandling med siRNA på grunn av muligheten for lokal applikasjon.

I det andre delprosjektet studerer vi en sykdom som heter pseudoexfoliasjon, også kalt fibrillopati. Det er en tilstand som gir økt risiko for utvikling av høyt trykk i øyet, og som kan komplisere en kataraktoperasjon på grunn av at linseopphenget blir svekket. Det kjennetegnes ved et støvaktig nedslag av cellulære strukturer som sees først og fremst på linseoverflaten. Det er hittil ikke kjent hva dette pseudoexfoliasjonsmaterialet består av, men det er sannsynligvis en blanding av proteiner. Vi har startet med samling av linsekapselmateriale, som fjernes under operasjonen for grå stær. Vevet støpes inn, og snittes. Vi har begynt å isolere rent pseudoexfoliasjonsmateriale ved hjelp av avansert laser mikrodisseksjonsutstyr. Dette er en møysommelig prosess, da det er relativt sparsomt med materiale på hvert preparat. Når vi har samlet nok materiale, identifiseres proteinsammensetningen ved å gjøre massespektroskopisk analyse i samarbeid med PROBE plattformen. Vi ønsker å finne ut hva som er årsaken til at dette proteinet avleires, og undersøke mulighetene for å hindre utviklingen av sykdommen.

I det tredje delprosjektet er hovedformålet å kartlegge nye familier med arvelig øyesykdom. Parallelt med dette prosjektet pågår det en landsomfattende kartlegging av synshemmede barn og unge under 20 år i regi av samme forskningsgruppe. Blant disse vil det finnes individer som har arvelig øyesykdom, og hvor videre utredning av tilstanden med molekylærgenetisk analyse vil være aktuelt. Blant øyeavdelingens pasienter er det også mange som har arvelig øyesykdom. Jeg har startet kartleggingen av en familie med hyppig forekomst av høyt trykk i øyet, og ønsker å undersøke denne familien videre dersom det er sannsynlig at det er en genetisk kobling. Dette gjøres i samarbeid med senter for medisinsk genetikk og molekylærmedisin. En annen gruppe pasienter som en vil kartlegge er familier med en arvelig form for linse-ektopi, dvs. en dislokasjon av øyets linse, og samtidig delvis manglende regnbuehinne. I denne sammenheng vil jeg avgrense meg til å se på familier hvor det utelukkende forekommer øyeforandringer som ikke er en del av en systemsykdom.

Strategiske midler - belønning NFR 911146:

# Onkologi og hematologi (NFR-evaluering)

Prosjektansvarlig: **Olav Dahl** (odah@helse-bergen.no), Helse Bergen/ Universitetet i Bergen
Prosjektet er tilknyttet Standard allogen benmargstransplantasjon.
Prosjektet er tilknyttet Nasjonal strategi for kreftområdet i Nasjonal helseplan.

## Kreftforskning og translasjonsstudier innen onkologi og hematologi

**Kreftavdelingen og Hematologisk seksjon fokuserer på klinisk translasjonell forskning: Tumormateriale fra pasienter analyseres med nye molekylærbiologiske teknikker, mikromatriser, gensekvensering, polymorfisme analyser, og cytokin og proteinanalyser for karakterisering av tumorspesifikke endringene som styrer pasientenes prognose og respons på behandling.**

Brystkreftgruppen ledet av professor Per Eystein Lønning har arbeidet med genetiske forandringer (somatiske celler samt kimceller) både i relasjon til brystkreft og føflekk-kreft. Således har vi bl.a. kartlagt en ny type mutasjon i en familie med opphopning av føflekk-kreft, samt gjort flere viktige funn, både av genmutasjoner og normale "genvarianter" (såkalte polymorfismer) i relasjon til så vel brystkreftrisiko som behandlingseffekt. Hovedområdet her har vært de såkalte "apoptosegenene (p53, med tilhørende gener som Chk2, p21, p16, MDM2) som spiller en avgjørende rolle i forbindelse med effektuering av respons på cellegift. Vår overordnete arbeidshypotese, som de ulike prosjekter inngår i, er at genforandringer som gir opphav til familiær kreft prinsipielt er de samme som gir opphav til kjemoresistens. Dette er en del av et omfattende program som har pågått over flere år, og som forstsetter i 2007.

I hematologigruppen ledet av professor Øystein Bruserud studeres akutte leukemier. Midlene dekket delvis lønn for dr. scient. Anita Ryningen fram til hun fikk forskerstipend fra Norges Forskningsråd i høst. Hun har bidratt både i kliniske og eksperimentelle studier. Vi gjennomfører både kliniske og eksperimentelle studier ved akutt myelogen leukemi (AML). I en klinisk studie har vi nå inkludert 21 pasienter for behandling med histon deacetylase inhibitorer, og vi ser en klar klinisk effekt av inntil ett års varighet hos omlag 30 % av pasientene. I de eksperimentelle arbeidene fokuserer vi på farmakologiske effekter på primære, viable AML celler. Leukemicellepopulasjonen har en innbyrdes hierarkisk organisering, og ved hjelp av flowcytometri kan vi karakterisere effekter på ulike undergrupper av celler. Vi arbeider spesielt med nye medikamenter som angriper epigenetiske reguleringsmekanismer i tillegg til proteasomhemmere.

Post.doc Bjørn Tore Gjertsen leder en gruppe som har etablert differensial gel-elektroforese som proteomikkmetode for å kunne undersøke proteinforskjeller i sparsomt materiale (avd.ing. Bedringaas). Dette er en metode som er spesielt rettet mot kreftmodeller som involverer hypertermi og hypoksi. I samarbeid med prof. Olav Dahl er det startet et proteomikk-prosjekt på hypoksi-hypertermi hvor akutt myelogen leukemi er modellsystem, så langt med ett manuskript under bearbeidelse. Vi har publisert tre arbeider i 2006 som beskriver p53-proteinmønster ved diagnosetidspunkt og under behandling av akutt myelogen leukemi. Et pilotprosjekt i samarbeid med prof. Lønning har vist at dette mønsteret gjenfinnes i brystkreftbiopsier, og det er ønskelig å gå videre med tilsvarende analyser hvor p53-mutasjonsstatus og eventuelt kinaseprofil til brystkreft er kjent. Olav Dahls gruppe har med microarray som måler genekspresjon (mRNA) påvist at analcancer deles i to grupper relatert til nivå av E2F som er regulert av HPV-viralt E6 og E7. Gruppene har ulik prognose verifisert i en klinisk serie hvor proteinnivå av MCM7 er analysert med immunhistokjemi. Det første manus er innsendt. Vi har også laget mikroarray for mRNA fra en serie vevsprøver som er tatt fra pasienten med cervixcancer, sekvensielt før dagen etter hver ukes behandling med hypertermi, cisplatin og stråling. Disse data analyseres nå av Øystein Fluge. Gruppen har nært samarbeid med Avd. for Molekylar Medisin (Ove Bruland)og har der etablert mikro-RNA analyser, som fyller et metodologisk gap mellom protein, gen-ekspresjonsprofil og mutasjonsstatus ved analkreft og AML.

**43 vitenskapelige artikler er publisert i 2006:**

Huszthy PC, Brekken C, Pedersen TB, Thorsen F, Sakariassen PO, Skaftnesmo KO, Haraldseth O, Lønning PE, Bjerkvig R, Enger PO
"Antitumor efficacy improved by local delivery of species-specific endostatin."
J Neurosurg. 2006;104(1):118-28
PMID: 16509155

Staalesen V, Knappskog S, Chrisanthar R, Nordgard SH, Løkkevik E, Anker G, Ostenstad B, Lundgren S, Risberg T, Mjaaland I, Gram IT, Kristensen VN, Børresen-Dale AL, Lillehaug JR, Lønning PE
"The novel p21 polymorphism p21G251A is associated with locally advanced breast cancer."
Clin Cancer Res. 2006;12(20 Pt 1):6000-4
PMID: 17062672

Sjøholt G, Bedringaas SL, Døskeland AP, Gjertsen BT
"Proteomic strategies for individualizing therapy of acute myeloid leukemia (AML)."
Curr Pharm Biotechnol. 2006;7(3):159-70
PMID: 16789901

Sørlie T, Perou CM, Fan C, Geisler S, Aas T, Nobel A, Anker G, Akslen LA, Botstein D, Børresen-Dale AL, Lønning PE
"Gene expression profiles do not consistently predict the clinical treatment response in locally advanced breast cancer."
Mol Cancer Ther. 2006;5(11):2914-8
PMID: 17121939

Anensen N, Skavland J, Stapnes C, Ryningen A, Børresen-Dale AL, Gjertsen BT, Bruserud Ø
"Acute myelogenous leukemia in a patient with Li-Fraumeni syndrome treated with valproic acid, theophyllamine and all-trans retinoic acid: a case report."
Leukemia. 2006;20(4):734-6
PMID: 16437140

Geisler J, Lønning PE
"Aromatase inhibitors as adjuvant treatment of breast cancer."
Crit Rev Oncol Hematol. 2006;57(1):53-61
PMID: 16337805

Karlsdottir A, Paul Muren L, Wentzel-Larsen T, Johannessen DC, Bakke A, Ogreid P, Johan Halvorsen O, Dahl O
"Radiation dose escalation combined with hormone therapy improves outcome in localised prostate cancer."
Acta Oncol. 2006;45(4):454-62
PMID: 16760182

Brydøy M, Storstein A, Dahl O
"Transient neurological adverse effects following low dose radiation therapy for early stage testicular seminoma."
Radiother Oncol. 2006
PMID: 17189656

Lønning PE
"Comparing cost/utility of giving an aromatase inhibitor as monotherapy for 5 years versus sequential administration following 2-3 or 5 years of tamoxifen as adjuvant treatment for postmenopausal breast cancer."
Ann Oncol. 2006;17(2):217-25
PMID: 16267126

Hatfield K, Ryningen A, Corbascio M, Bruserud O
"Microvascular endothelial cells increase proliferation and inhibit apoptosis of native human acute myelogenous leukemia blasts."
Int J Cancer. 2006;119(10):2313-21
PMID: 16921487

Monstad SE, Storstein A, Dørum A, Knudsen A, Lønning PE, Salvesen HB, Aarseth JH, Vedeler CA
"Yo antibodies in ovarian and breast cancer patients detected by a sensitive immunoprecipitation technique."
Clin Exp Immunol. 2006;144(1):53-8
PMID: 16542365

Ersvær E, Hampson P, Hatfield K, Ulvestad E, Wendelbo O, Lord M, Gjertsen Tore, Bruserud O
"T cells remaining after intensive chemotherapy for acute myelogenous leukemia show a broad cytokine release profile including high levels of interferon-gamma that can be further increased

by a novel protein kinase C agonist PEP005."
Cancer Immunol Immunother. 2006
PMID: 17115221

Baumbusch LO, Myhre S, Langerød A, Bergamaschi A, Geisler SB, Lønning PE, Deppert W, Dornreiter I, Børresen-Dale AL
"Expression of full-length p53 and its isoform Deltap53 in breast carcinomas
in relation to mutation status and clinical parameters."
Mol Cancer. 2006;5:47
PMID: 17054774

Geisler J, Lønning PE, Krag LE, Løkkevik E, Risberg T, Hagen AI, Schlichting E, Lien EA, Ofjord ES, Eide GE, Polli A, di Salle E, Paolini J
"Changes in bone and lipid metabolism in postmenopausal women with early breast
cancer after terminating 2-year treatment with exemestane: a randomised, placebo-controlled study."
Eur J Cancer. 2006;42(17):2968-75
PMID: 16963261

Muren LP, Redpath AT, McLaren D, Rørvik J, Halvorsen OJ, Høstmark J, Bakke A, Thwaites D, Dahl O
"A concomitant tumour boost in bladder irradiation: patient suitability and
the potential of intensity-modulated radiotherapy."
Radiother Oncol. 2006;80(1):98-105
PMID: 16876274

Krakstad C, Herfindal L, Gjertsen BT, Bøe R, Vintermyr OK, Fladmark KE, Døskeland SO
"CaM-kinaseII-dependent commitment to microcystin-induced apoptosis is coupled
to cell budding, but not to shrinkage or chromatin hypercondensation."
Cell Death Differ. 2006;13(7):1191-202
PMID: 16311514

Bruserud Ø, Stapnes C, Tronstad KJ, Ryningen A, Anensen N, Gjertsen BT
"Protein lysine acetylation in normal and leukaemic haematopoiesis: HDACs as
possible therapeutic targets in adult AML."
Expert Opin Ther Targets. 2006;10(1):51-68
PMID: 16441228

Stapnes C, Ryningen A, Gjertsen BT, Bruserud Ø
"Treatment with valproic acid, all-trans retinoic acid (ATRA) and theophyllamine
for 9 days caused a persistent increase in peripheral blood platelet counts for a patient with acute
myelogenous leukemia."
Acta Oncol. 2006;45(3):346-9
PMID: 16644583

Bøe SO, Haave M, Jul-Larsen A, Grudic A, Bjerkvig R, Lønning PE
"Promyelocytic leukemia nuclear bodies are predetermined processing sites for
damaged DNA."
J Cell Sci. 2006;119(Pt 16):3284-95
PMID: 16868026

Wibe A, Carlsen E, Dahl O, Tveit KM, Weedon-Fekjaer H, Hestvik UE, Wiig JN, The Norwegian Rectal Cancer Group
"Nationwide quality assurance of rectal cancer treatment."
Colorectal Dis. 2006;8(3):224-9
PMID: 16466564

Smith IE, Dowsett M, Yap YS, Walsh G, Lønning PE, Santen RJ, Hayes D
"Adjuvant aromatase inhibitors for early breast cancer after chemotherapy-induced
amenorrhoea: caution and suggested guidelines."
J Clin Oncol. 2006;24(16):2444-7
PMID: 16735701

Van Belle W, Anensen N, Haaland I, Bruserud Ø, Høgda KA, Gjertsen BT
"Correlation analysis of two-dimensional gel electrophoretic protein patterns
and biological variables."
BMC Bioinformatics. 2006;7:198
PMID: 16606449

Thorsen F, Afione S, Huszthy PC, Tysnes BB, Svendsen A, Bjerkvig R, Kotin RM, Lønning PE, Hoover F
"Adeno-associated virus (AAV) serotypes 2, 4 and 5 display similar transduction
profiles and penetrate solid tumor tissue in models of human glioma."
J Gene Med. 2006;8(9):1131-40
PMID: 16810631

Irish JM, Anensen N, Hovland R, Skavland J, Borresen-Dale AL, Bruserud O, Nolan GP, Gjertsen BT

"Flt3 Y591 duplication and Bcl-2 overexpression are detected in acute myeloid leukemia cells with high levels of phosphorylated wild-type p53."
Blood. 2006
PMID: 17105820

Fluge Ø, Bruland O, Akslen LA, Lillehaug JR, Varhaug JE
"Gene expression in poorly differentiated papillary thyroid carcinomas."
Thyroid. 2006;16(2):161-75
PMID: 16676402

Lønning PE, Geisler J
"Does adjuvant therapy with letrozole improve survival in postmenopausal women with early-stage breast cancer?"
Nat Clin Pract Oncol. 2006;3(7):356-7
PMID: 16826213

Muggerud AA, Johnsen H, Barnes DA, Steel A, Lønning PE, Naume B, Sørlie T, Børresen-Dale AL
"Evaluation of MetriGenix custom 4D arrays applied for detection of breast cancer subtypes."
BMC Cancer. 2006;6:59
PMID: 16536878

Lønning PE
"Bone safety of aromatase inhibitors versus tamoxifen."
Int J Gynecol Cancer. 2006;16 Suppl 2:518-20
PMID: 17010062

Knudsen A, Monstad SE, Dørum A, Lønning PE, Salvesen HB, Drivsholm L, Aarseth JH, Vedeler CA
"Ri antibodies in patients with breast, ovarian or small cell lung cancer determined by a sensitive immunoprecipitation technique."
Cancer Immunol Immunother. 2006;55(10):1280-4
PMID: 16429314

Øyan AM, Bø TH, Jonassen I, Gjertsen BT, Bruserud Ø, Kalland KH
"cDNA microarray analysis of non-selected cases of acute myeloid leukemia demonstrates distinct clustering independent of cytogenetic aberrations and consistent with morphological signs of differentiation."
Int J Oncol. 2006;28(5):1065-80
PMID: 16596222

Ryningen A, Apelseth T, Hausken T, Bruserud Ø
"Reticulated platelets are increased in chronic myeloproliferative disorders, pure erythrocytosis, reactive thrombocytosis and prior to hematopoietic reconstitution after intensive chemotherapy."
Platelets. 2006;17(5):296-302
PMID: 16928601

Ryningen A, Ersvaer E, Øyan AM, Kalland KH, Vintermyr OK, Gjertsen BT, Bruserud Ø
"Stress-induced in vitro apoptosis of native human acute myelogenous leukemia (AML) cells shows a wide variation between patients and is associated with low BCL-2:Bax ratio and low levels of heat shock protein 70 and 90."
Leuk Res. 2006;30(12):1531-40
PMID: 16600371

Kristensen VN, Edvardsen H, Tsalenko A, Nordgard SH, Sørlie T, Sharan R, Vailaya A, Ben-Dor A, Lønning PE, Lien S, Omholt S, Syvänen AC, Yakhini Z, Børresen-Dale AL
"Genetic variation in putative regulatory loci controlling gene expression in breast cancer."
Proc Natl Acad Sci U S A. 2006;103(20):7735-40
PMID: 16684880

Knappskog S, Geisler J, Arnesen T, Lillehaug JR, Lønning PE
"A novel type of deletion in the CDKN2A gene identified in a melanoma-prone family."
Genes Chromosomes Cancer. 2006;45(12):1155-63
PMID: 17001621

Van Belle W, Sjøholt G, Anensen N, Høgda KA, Gjertsen BT
"Adaptive contrast enhancement of two-dimensional electrophoretic protein gel images facilitates visualization, orientation and alignment."
Electrophoresis. 2006;27(20):4086-95
PMID: 16983632

Olsnes AM, Motorin D, Ryningen A, Zaritskey AY, Bruserud Ø
"T lymphocyte chemotactic chemokines in acute myelogenous leukemia (AML): local release by native human AML blasts and systemic levels of CXCL10 (IP-10), CCL5 (RANTES) and CCL17 (TARC)."
Cancer Immunol Immunother. 2006;55(7):830-40
PMID: 16267679

Lønning PE, Børresen-Dale AL
"Interaction between p53 staining and high-dose chemotherapy in breast cancer."
Clin Cancer Res. 2006;12(7 Pt 1):2289
PMID: 16609046

Oveland E, Fladmark KE, Wergeland L, Gjertsen BT, Hovland R
"Proteomics approaches to elucidate oncogenic tyrosine kinase signaling in myeloid malignancies."
Curr Pharm Biotechnol. 2006;7(3):185-98
PMID: 16789903

Bergamaschi A, Kim YH, Wang P, Sørlie T, Hernandez-Boussard T, Lonning PE, Tibshirani R, Børresen-Dale AL, Pollack JR
"Distinct patterns of DNA copy number alteration are associated with different clinicopathological features and gene-expression subtypes of breast cancer."
Genes Chromosomes Cancer. 2006;45(11):1033-40
PMID: 16897746

Apelseth TO, Hervig TA, Wentzel-Larsen T, Bruserud O
"Cytokine accumulation in photochemically treated and gamma-irradiated platelet concentrates during storage."
Transfusion. 2006;46(5):800-10
PMID: 16686848

Samuelsson J, Hasselbalch H, Bruserud O, Temerinac S, Brandberg Y, Merup M, Linder O, Bjorkholm M, Pahl HL, Birgegard G, Nordic Study Group for Myeloproliferative Disorders
"A phase II trial of pegylated interferon alpha-2b therapy for polycythemia vera and essential thrombocythemia: feasibility, clinical and biologic effects, and impact on quality of life."
Cancer. 2006;106(11):2397-405
PMID: 16639737

Kristensen N, Tsalenko A, Geisler J, Faldaas A, Grenaker G, Lingjaerde OC, Fjeldstad S, Yakhini Z, Lonning PE, Borresen-Dale AL
"Multilocus analysis of SNP and metabolic data within a given pathway."
BMC Genomics. 2006;7(1):5
PMID: 16412218

Anensen N, Haaland I, D'Santos C, Van Belle W, Gjertsen BT
"Proteomics of p53 in diagnostics and therapy of acute myeloid leukemia."
Curr Pharm Biotechnol. 2006;7(3):199-207
PMID: 16789904

## 2 doktorgrader er avlagt i 2006:

Huszthy PC
"Studies on viral gene transfer and angiogenesis inhibition in experimental glioma models"
November 2006
Hovedveileder: Rolf Bjerkvig og Per Eystein Lønning

Ånensen N
"p53 protein biosignatures in acute myeloid leukemia"
Mars 2006
Hovedveileder: Bjørn Tore Gjertsen

## 5 forskningsbiobanker er tilknyttet prosjektet:

ID: 114 (FHI Biobankregisteret)
"Blod og tumormateriale for undersøkelse av virknings- og resistensmekanismer for cellegift og hormonbehandling ved ulike kreftformer."
Ansvarlig institusjon: Helse Bergen HF
Ansvarshavende: Lønning PE
Etablert i 2000

ID: 1372 (FHI Biobankregisteret)
"Biologisk materiale fra pasientar med akutt leukemi"
Ansvarlig institusjon: Helse Bergen HF
Ansvarshavende: Bruserud Ø
Etablert i 2000

ID: 238 (FHI Biobankregisteret)
"Differensierings-induserende behandling ved akutt myelogen leukemi hos pasienter over 60 år"
Ansvarlig institusjon: Helse Bergen HF
Ansvarshavende: Bruserud Ø
Etablert i 2003

ID: 264 (FHI Biobankregisteret)
"Korrelasjon mellom immunhistokjemiske analyser i vev fra primærtumor og metasstaser med behandlingseffekt ved anal cancer."
Ansvarlig institusjon: Helse Bergen HF
Ansvarshavende: Dahl O
Etablert i 2000

ID: 259 (FHI Biobankregisteret)
"Adjuvant behandling ved colo-rectalcancer, Dukes B og C"
Ansvarlig institusjon: Helse Bergen HF
Ansvarshavende: Dahl O
Etablert i 1993

Forskningsprosjekt 911230:

# Klinisk kreftforskning med vekt på translasjonsstudier av molekylære markører for terapirespons

Prosjektansvarlig: **Olav Dahl** (odah@helse-bergen.no), Universitetet i Bergen
Prosjektet er tilknyttet Epikleral brachyterapi.
Prosjektet er tilknyttet Nasjonal strategi for kreftområdet i Nasjonal helseplan.

## Klinisk kreftforskning med vekt på translasjonsstudier

**Analyse av kliniske behandlingsresultater er hovedmålet for å bedre prognosen. Samtidig tas vevsprøver som analyseres med molekylarbiologiske metoder for å gi en dypere innsikt i de prosesser som styrer behandlingsrespons og prognose. Målsettingen er å finne svake punkt som vi kan rette ny behandling mot.**

En vesentlig del av midlene har gått til lønn for forskningstekniker som er helt nødvendig for å gjennomføre krevende analyser. Ved microarray som måler genekspresjon (mRNA) har vi vist at analkanser kan deles i to grupper som har forskjellig mønster for regulering av nukleinsyremetabolisme, vekst, proteinmetabolisme og signaltranstruksjon samt apoptose og transportmekanismer. Gruppene er relatert til ekspresjon av transskripsjonsfaktoren E2F som er regulert av HPV-viralt E6 og E7. Mikromatrisedataene er verifisert ved kvantitativ PCR (Taqman analyse) og det er utført sekvensering av gener for nøkkelproteiner. Ulik prognose i gruppene er bekreftet i en separat klinisk serie med vevsmikromatiser hvor proteinnivå av MCM7 er påvist med immunhistokjemi. Et abstract skal presenteres på AACR, USA 2007. Det første manus er innsendt for publikasjon med Ove Bruland, Avd. for molekylær med., som førsteforfatter. Vi arbeider også med et nytt manus fra dette materialet med fokus på interaksjonen mellom tumorceller og omgivende vev. Fra cervix cancer vev har vi også laget mikroarray for mRNA fra en serie vevsprøver som er tatt fra pasienten med cervixkanser, sekvensielt dagen før og dagen etter hver ukentlig behandling med hypertermi, cisplatin og stråling. Disse data analyseres nå.

Vi har vist at hypertermi (varmeterapi) kombinert med gjentatt lavdosert cytostatika (cyclofosfamid) som såkalt metronomisk dosering, har meget kraftig hemmende effekt på transplanterte rottesvulster. Kombinasjonen fører til at de fleste svulster blir varig borte i vår tumormodell. For å studere de underliggende cellulære mekanismer for den påviste effekten, er det utført microarray-studier som viser gen ekspresjon på mRNA nivå, verifisert med PCR teknikk (Taqman analyser) for nøkkelgener og sekvensiering av selekterte gener. Studiene har ført til ny kunnskap, om hvordan behandlingen virker på cellenes signalsystem, særlig MAP-kinase systemet. Dette er reguleringsmekanismer hvor man i dag søker etter spesifikke medikamenter som ikke er for toksiske. Varmebehandling kan vise seg å være ett effektivt middel for å oppnå den ønskede effekt. Vi har også studert genekspresjon etter varmeterapi i cellekulturer. Dette prosjektet ledes av Øystein Fluge i samarbeid med stipendiat Erling Dahl Borkamo. Et abstrakt er akseptert til presentasjon på AACR i USA april 2007 og to manuskript ventes innsendt tidlig 2007.

I samarbeid med prof. L Akslen, Avd. for patologi har vi analysert relasjonen mellom polycomb proteinet Enhancer Zeste homolog 2 (EZH2) i tumorvev fra pasienter med colorectalcancer i vevsmikromatriser. EZH2 virker som epigenetisk regulator av genekspresjon. Arbeidet er under skriving.

Mikro-RNA (gjerne kalt Mir)er småmolekylære RNA-tråder som uttrykkes i de områdene som ikke koder for proteiner (gener). MikroRNA har regulerende effekt på genekspresjonen ved at de kan både hemme og stimulerer genuttrykket som igjen fører til endret proteinnivå i cellene. I samarbeid med Avdeling for Molekylær Medisin er vi nå i stand til å isolere slike mikro-RNA både fra ferskt vev og fra arkivmateriale i form av parafinblokker med tumorvev.

I samarbeid med overlege Jørgen G. Kronh, Øyeavdelingen, har vi også innsendt ett manuskript hvor vi har beskrevet meget god tumorkontroll ved bruk av lokalt appliserte radioaktive J-kilder ved malignt

melanom i øyet. I arbeidet har vi også kartlagt de mer avanserte øyemelanomer som behandles med nucleasjon av øyet.

**4 vitenskapelige artikler er publisert i 2006:**

Muren LP, Redpath AT, McLaren D, Rørvik J, Halvorsen OJ, Høstmark J, Bakke A, Thwaites D, Dahl O
"A concomitant tumour boost in bladder irradiation: patient suitability and
the potential of intensity-modulated radiotherapy."
Radiother Oncol. 2006;80(1):98-105
PMID: 16876274

Brydøy M, Storstein A, Dahl O
"Transient neurological adverse effects following low dose radiation therapy
for early stage testicular seminoma."
Radiother Oncol. 2006
PMID: 17189656

Karlsdottir A, Paul Muren L, Wentzel-Larsen T, Johannessen DC, Bakke A, Ogreid P, Johan Halvorsen O, Dahl O
"Radiation dose escalation combined with hormone therapy improves outcome in
localised prostate cancer."
Acta Oncol. 2006;45(4):454-62
PMID: 16760182

Wibe A, Carlsen E, Dahl O, Tveit KM, Weedon-Fekjaer H, Hestvik UE, Wiig JN, The Norwegian Rectal Cancer Group
"Nationwide quality assurance of rectal cancer treatment."
Colorectal Dis. 2006;8(3):224-9
PMID: 16466564

**3 forskningspublikasjoner i 2006:**

Magelssen H, Brydøy M & Fosså SD
"The effects of cancer and cancer treatments on male reproductive function."
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt=AbstractPlus&list_uids=16763643&query_hl=12&itool=pubmed_docsum

Pfeiffer P, Sørbye H, Ehrsson H et al.
"Short-time infusion of oxaliplatin in combination with capecitabine (XELOX30) as second-line therapy in patients with advanced colorectal cancer after failure to irinotecan and 5-fluorouracil."
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt=AbstractPlus&list_uids=16291583&query_hl=15&itool=pubmed_docsum

Fluge Ø, Bruland O, Akslen LA, Lillehaug JR, Varhaug JE
"Gene expression in poorly differentiated papillary thyroid carcinomas."
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt=AbstractPlus&list_uids=16676402&query_hl=16&itool=pubmed_docsum

**2 forskningsbiobanker er tilknyttet prosjektet:**

ID: 264 (FHI Biobankregisteret)
"Korrelasjon mellom immunhistokjemiske analyser i vev fra primærtumor og metastaser mmed behandlingseffekt ved anal cancer"
Ansvarlig institusjon: Helse Bergen HF
Ansvarshavende: Dahl O
Etablert i Før 1990

ID: 259 (FHI Biobankregisteret)
"Adjuvant behandling ved colo- rectalcancer, Dukes B og C"
Ansvarlig institusjon: Helse Bergen HF
Ansvarshavende: Dahl O
Etablert i 2001

Forskningsprosjekt 911236:

# New apoptosis inductors in AML

Prosjektansvarlig: **Stein Ove Døskeland** (stein.doskeland@biomed.uib.no), Universitetet i Bergen
Prosjektet er tilknyttet Nasjonal strategi for kreftområdet i Nasjonal helseplan.

## Apoptotisk kreftcelledød - nye signalveier

**Grunnforskning på hvordan kjente kreftmedikamenter og nye substanser fra giftige alger virker for å drepe celler, med særlig vekt på leukemi**

Det er gryende forståelse for at kreftceller kan dø på mange måter og at en rekke signalveier fører til død. Vår erfaring er at alle kreftceller kan dø via aktivering eller hemming av komponenter av signalsystemer. Gruppens forskning er derfor fokusert på å finne nye typer celledød i kreftceller mekanismene for dødsinduksjon. Vår hovedsatsing er på leukemi, som historisk har vært velegnet til å prøve ut nye kreftmedisiner. Den hyppigste leukemiform er AML.

En hovedkomponent i gruppens aktivitet er Bioprospektering: leting etter anti-cancer substanser i isolat fra mikroorganismer (altså la naturen lage substanser - i motsetning til å syntetisere substanser som så testes). I løpet av året er mer enn 50 marine mikrobeisolater screenet for evne til å indusere apoptotisk celledød i leukemiceller in vitro. Spesielt isolater fra Trondheimsfjorden har gitt oppsiktsvekkende resultater.

Så langt er to substanser fra Finske isolater og ett fra Samnangerfjorden isolert i tilstrekkelig mengde for NMR karakterisering, og snart nok mengde også for de første tester i AML modeller i mus (samarbeid med Gjertsen og McCormack). En substans fra Trondheimsfjordisolat som vi fant hadde betydelig selektivitet for myelogen leukemi celler er nå renfremstilt og strukturbestemt ved NMR (v. SINTEF) og vil bli testet hos oss videre for å finne virkningsmekanismen.

Et mellomstadium mellom studier på cellelinjer og dyreforsøk er testing på de unike AML blaster fra pasienter i den AML cellebank som prof. Bruserud har etablert. Så langt har det vært god overensstemmelse mellom data på disse og på et panel av cellelinjer.

Det andre satsingsområde er å forstå dødssignalering generelt for å finne terapeutiske målmolekyler ("drug targets"), som så igjen kan angripes med skreddersydde medikamenter. Denne satsingen har to komponenter:

1. Finne hvordan signalmolekylet cAMP fører til celledød i løpet av 5 timer i en leukemitype mens samme signalmolekyl beskytter en annen leukemicelletype mot død når gitt sammen med cellegift av antracyklintype. Observasjon 1 er fulgt opp in vivo. Mus med cAMP-følsom leukemi lever signifikant lengre etter injeksjon av cAMP analoger som selektivbt aktiverer PKA type I receptoren, og uten bivirkninger. De receptor-spesifikke cAMP analoger vi har utviklet fungerer altså i intakte dyr.
2. En annen måte å oppdage relevante drug targets på er proteomikkstudie av hvordan allerede etablerte cellegifter virker.

Vi fant at antracykliner modulerer proteinsyntesen slik at kreftcellene øker produksjonen av overlevelsesproteiner. Basert på dette har vi undersøkt om proteinsyntesehemmere kan bedre effekten av antracyklinder. Faktisk gir en slik kombinasjon økt AML celledød in vitro og dessuten økt overlevelse hos gnagere med transplantert AML. Et annet proteomikkbasert funn er at proteinet p23 kløves i antracyklinbehandlete AML celler. Dermed vil overlevelsesproteiner assosiert med Hsp90 destabiliseres. Vi har i løpet av året laget vektorer for trunkert p23 for å finne om den kan virke som dominant negativ repressor av Hsp90. Vi regner med å ha svaret på dette i løpet av 2007.

**5 vitenskapelige artikler er publisert i 2006:**

Krakstad C, Herfindal L, Gjertsen BT, Bøe R, Vintermyr OK, Fladmark KE, Døskeland SO
"CaM-kinaseII-dependent commitment to microcystin-induced apoptosis is coupled to cell budding, but not to shrinkage or chromatin hypercondensation."
Cell Death Differ. 2006;13(7):1191-202
PMID: 16311514

Kjarland E, Keen TJ, Kleppe R
"Does isoform diversity explain functional differences in the 14-3-3 protein family?"
Curr Pharm Biotechnol. 2006;7(3):217-23
PMID: 16789906

Dao KK, Teigen K, Kopperud R, Hodneland E, Schwede F, Christensen AE, Martinez A, Døskeland SO
"Epac1 and cAMP-dependent protein kinase holoenzyme have similar cAMP affinity, but their cAMP domains have distinct structural features and cyclic nucleotide recognition."
J Biol Chem. 2006;281(30):21500-11
PMID: 16728394

Herfindal L, Selheim F
"Microcystin produces disparate effects on liver cells in a dose dependent manner."
Mini Rev Med Chem. 2006;6(3):279-85
PMID: 16515466

Kleppe R, Kjarland E, Selheim F
"Proteomic and computational methods in systems modeling of cellular signaling."
Curr Pharm Biotechnol. 2006;7(3):135-45
PMID: 16789899

**1 doktorgrader er avlagt i 2006:**

Herfindal L
"Apoptosis modulating and anti-thrombotic activities from marine micro-organisms"
August 2006
Hovedveileder: Stein Ove Døskeland

Forskningsprosjekt 911006:

# Fosfoprotein-proteomikk for identifikasjon av nye behandlingsmål

Prosjektansvarlig: **Kari Espolin Fladmark** (kari.fladmark@pki.uib.no), Universitetet i Bergen

**Flt3 transmembran reseptor-tyrosinkinase benyttes som modell for feilregulert proteinfosforylering i blodkrefttypen akutt myelogen leukemi (AML). Hele 30 % av pasientene har mutasjoner i Flt3 som er forbundet med dårlig prognose.**

Mutasjoner i Flt3 er enten lengdemutasjoner (ITD) i det intracellulære området rett under cellemembranen, eller mutasjoner i kinasesetet. Mutasjonene fører til at kinasen blir hyperaktiv, dvs uavhengig av Flt3-ligand for å stimuleres. Hos pasienter ved Haukeland Universitetssykehus finner vi en stor variasjon i både lengden og sekvensområdet til Flt3-ITD. For å undersøke hvorvidt de ulike ITD mutasjonene gir forskjeller i cellesignalisering, har vi kjørt prøver fra pasienter på RNA ekspresjonsmatriser. Vi finner flere interessante endringer i signalveiene på RNA-nivå som har vist seg å korrelere til proteinstudier.

Vi ønsker å benytte proteinanalysemetoder (proteomikk) til å finne feilregulerte proteiner da fremtidens målrettede behandling går ut på å hemme spesifikke signalveier. Aktiverer celler med mutert Flt3 andre signalveier enn celler med normal Flt3? Normal Flt3 og Flt3-konstrukter basert på mutasjonene i pasientmaterialet gir høy ekspresjonseffektivitet når uttrykt fra ekspresjonsvektoren. Ved transfeksjon med normal Flt3 av ulike adherente cellelinjer, viser det seg at cellene begynner å miste taket og dø. Dette er overraskende da Flt3 i følge litteraturen fremmer overlevelse, men aktuell forskning viser også at kreftfremkallende proteiner (onkoproteiner) i enkelte situasjoner kan fremkalle celledød (apoptose). Ved bruk av etablerte metoder har vi likevel ikke klart å påvise apoptose. Vi vil derfor gjøre proteomikk på de transfekterte cellene i tidsrommet før de dør av Flt3 uttrykket. Proteiner som binder til reseptorer etter ligandstimulering binder ofte til fosforylerte aminosyrer og ofte i det tilsvarende området som ITDene er lokalisert. Aktuelle aminosyrer i dette området har blitt "slått ut". Vi detekterer forskjellige proteinfosforyleringsmønstere mellom de ulike mutantene og en interessant observasjon er at ett av de mutante proteinene fører til ytterligere økt celledød. Vi benytter SILAC (stable isotope labeling with amino acids in cell culture) til å identifisere Flt3 bindingspartnere og nedstrøms signalproteiner. SILAC er en kvantitativ proteomikkmetode som muliggjør sammenligning av proteinekspressjon/ fosforylering mellom opptil 3 ulike cellekondisjoner vha isotopermerking og peptidanalyse med LC-MS (liquid chromatography mass spectrometry). Mekanismen for Flt3 reseptorinternalisering kan fortelle noe om rollen til Flt3 i AML. Vi har utført et SILAC-forsøk hvor en cellelinje som uttrykker normal Flt3 ble langtids-stimulert med Flt3-ligand, noe som medfører nedregulering av reseptoren. Vi har identifisert omtrent 700 SILAC-proteiner vha LC-MS. Ulike bioinformatikkverktøy ble benyttet for å behandle de store datamengdene, og det viste seg at kun et fåtall av de identifiserte proteinene var opp/ned-regulerte etter langtids-stimuleringen. Disse verifiseres nå ved hjelp av Western blot.

SILAC benyttes nå til å undersøke proteiner som er feilregulerte som et resultat av ulike mutasjoner i Flt3. For å benytte SILAC spesifikt til fosfopeptider, tar vi i bruk bestemte fosfopeptidanrikende kolonner og 2 dimensjonell kapilær LC–MS. Det er nå utviklet gode metoder for LC basert proteinfraksjonering på PROBE som vil gjøre det lettere å finne identiteten på fosfoproteiner i en kompleks proteinblanding.

**3 vitenskapelige artikler er publisert i 2006:**

Irish JM, Anensen N, Hovland R, Skavland J, Borresen-Dale AL, Bruserud O, Nolan GP, Gjertsen BT
"Flt3 Y591 duplication and Bcl-2 overexpression are detected in acute myeloid
leukemia cells with high levels of phosphorylated wild-type p53."
Blood. 2006
PMID: 17105820

Solstad T, Fladmark KE
"Algal toxins as guidance to identify phosphoproteins with key roles in apoptotic

cell death."
Curr Pharm Biotechnol. 2006;7(3):209-15
PMID: 16789905

Oveland E, Fladmark KE, Wergeland L, Gjertsen BT, Hovland R
"Proteomics approaches to elucidate oncogenic tyrosine kinase signaling in myeloid malignancies."
Curr Pharm Biotechnol. 2006;7(3):185-98
PMID: 16789903

**3 forskningspublikasjoner i 2006:**

Hodneland Linn Iren
"Approaches to discover members of the oncogenic Flt3 receptor tyrosine kinase signaling network"
Masteroppgave

Wergeland Line, Oveland Eystein, Sjøholt Gry, Hovland Randi, Bruserud Øystein, Gjertsen Bjørn Tore
"Protein modulation of Flt3 and Hdm2 by DNA damage, Flt3 ligand and kinase inhibitors in acute myeloid leukemia"
Poster. European School of Hematology/AACR , Cascais, Portugal 2006

Oveland Eystein
"SILAC to identify signaling targets of Flt3 –a receptor tyrosine kinase often mutated in acute myeloid leukemia"
Talk. Quantitative mass spectrometry seminar, Odese, Danmark 2006

Forskningsprosjekt 911307:

# Signalling networks and p53 biosignatures in AML

Prosjektansvarlig: **Bjørn Tore Gjertsen** (bjorn.gjertsen@med.uib.no), Universitetet i Bergen
Prosjektet er tilknyttet Standard allogen benmargstransplantasjon.
Prosjektet er tilknyttet Nasjonal strategi for kreftområdet i Nasjonal helseplan.

---

## Signalnettverk og p53 proteinsignaturer i leukemiceller

**Akutt myelogen leukemi er en kreftsykdom hvor helbredende behandling er svært intens. For å utvikle mildere behandling studerer vi beskjedformidling i kreftcellene. Vi har funnet at signalnettverk i leukemiceller oppfører seg annerledes enn i normale celler, og vi leter etter proteinsignaturer som kan brukes til å målrette mer effektiv behandling.**

Akutt myelogen leukemi rammer omtrent 120 personer i året i Norge, og er en kreftsykdom som utgår fra umodne beinmargsceller som normalt skal danne røde blodceller, blodplater og deler av de hvite blodcellene. Kreftcellene har en rekke mutasjoner og kromosomforandringer som inngår i rutinediagnostikk, og som brukes for å skreddersy behandlingen.

Leukemicellene svarer på ytre signal, f.eks. vekstfaktorer, på en annen måte en normale celler. Våre studier antyder at analyse av signalsvar kan brukes til å identifisere pasienters med dårlig behandlingseffekt. Signalnettvekene er mål for en rekke nye kreftmedisiner. Fremtidige studier skal vise om analyse av signalsvar i leukemicellene kan hjelpe oss til effektiv bruk av nye medisiner.

Signalnettverkene påvirker nøkkelproteiner som bestemmer hvor følsom en kreftcelle skal være for cellegift. Et slikt nøkkelprotein er p53. Det er kjent at kreftceller med defekt p53 i mindre grad påvirkes av cellegift enn celler med intakt p53. Vi har funnet at leukemiceller fra ulike pasienter har forskjellige former av p53 protein, og vi undersøker nå hvordan p53-signaturen er komponert, og hvordan signaturen kan endres av signalnettverkene til kreftcellene.

Vi har nylig vist at p53-proteinet aktiveres innen to timer etter start av cellegiftbehandlingen hos våre leukemipasienter. Cellegiftaktivering av p53 kan være annerledes hos de pasientene som ikke svarer på behandlingen, og hvordan signalnettverkene påvirker p53 under cellegiftbehandling er ikke kjent. På sikt ønsker vi å bruke nye medisiner som direkte aktiverer p53 i leukemicellene og som påvirker ugunstige deler av signalnettverken. Dette tror vi vil danne grunnlaget for ny behandling som unngår mange av bivirkningene til dagens cellegift.

**14 vitenskapelige artikler er publisert i 2006:**

Sjøholt G, Bedringaas SL, Døskeland AP, Gjertsen BT
"Proteomic strategies for individualizing therapy of acute myeloid leukemia (AML)."
Curr Pharm Biotechnol. 2006;7(3):159-70
PMID: 16789901

Oveland E, Fladmark KE, Wergeland L, Gjertsen BT, Hovland R
"Proteomics approaches to elucidate oncogenic tyrosine kinase signaling in myeloid malignancies."
Curr Pharm Biotechnol. 2006;7(3):185-98
PMID: 16789903

Krakstad C, Herfindal L, Gjertsen BT, Bøe R, Vintermyr OK, Fladmark KE, Døskeland SO
"CaM-kinaseII-dependent commitment to microcystin-induced apoptosis is coupled to cell budding, but not to shrinkage or chromatin hypercondensation."
Cell Death Differ. 2006;13(7):1191-202
PMID: 16311514

Ersvær E, Hampson P, Hatfield K, Ulvestad E, Wendelbo O, Lord M, Gjertsen Tore, Bruserud O
"T cells remaining after intensive chemotherapy for acute myelogenous leukemia

show a broad cytokine release profile including high levels of interferon-gamma that can be further increased by a novel protein kinase C agonist PEP005."
Cancer Immunol Immunother. 2006
PMID: 17115221

Bruserud Ø, Stapnes C, Tronstad KJ, Ryningen A, Anensen N, Gjertsen BT
"Protein lysine acetylation in normal and leukaemic haematopoiesis: HDACs as possible therapeutic targets in adult AML."
Expert Opin Ther Targets. 2006;10(1):51-68
PMID: 16441228

Anensen N, Skavland J, Stapnes C, Ryningen A, Børresen-Dale AL, Gjertsen BT, Bruserud Ø
"Acute myelogenous leukemia in a patient with Li-Fraumeni syndrome treated with valproic acid, theophyllamine and all-trans retinoic acid: a case report."
Leukemia. 2006;20(4):734-6
PMID: 16437140

Van Belle W, Sjøholt G, Anensen N, Høgda KA, Gjertsen BT
"Adaptive contrast enhancement of two-dimensional electrophoretic protein gel images facilitates visualization, orientation and alignment."
Electrophoresis. 2006;27(20):4086-95
PMID: 16983632

Van Belle W, Anensen N, Haaland I, Bruserud Ø, Høgda KA, Gjertsen BT
"Correlation analysis of two-dimensional gel electrophoretic protein patterns and biological variables."
BMC Bioinformatics. 2006;7:198
PMID: 16606449

Anensen N, Haaland I, D'Santos C, Van Belle W, Gjertsen BT
"Proteomics of p53 in diagnostics and therapy of acute myeloid leukemia."
Curr Pharm Biotechnol. 2006;7(3):199-207
PMID: 16789904

Ryningen A, Ersvaer E, Øyan AM, Kalland KH, Vintermyr OK, Gjertsen BT, Bruserud Ø
"Stress-induced in vitro apoptosis of native human acute myelogenous leukemia (AML) cells shows a wide variation between patients and is associated with low BCL-2:Bax ratio and low levels of heat shock protein 70 and 90."
Leuk Res. 2006;30(12):1531-40
PMID: 16600371

Øyan AM, Bø TH, Jonassen I, Gjertsen BT, Bruserud Ø, Kalland KH
"cDNA microarray analysis of non-selected cases of acute myeloid leukemia demonstrates distinct clustering independent of cytogenetic aberrations and consistent with morphological signs of differentiation."
Int J Oncol. 2006;28(5):1065-80
PMID: 16596222

Anensen N, Oyan AM, Bourdon JC, Kalland KH, Bruserud O, Gjertsen BT
"A distinct p53 protein isoform signature reflects the onset of induction chemotherapy for acute myeloid leukemia."
Clin Cancer Res. 2006;12(13):3985-92
PMID: 16818696

Stapnes C, Ryningen A, Gjertsen BT, Bruserud Ø
"Treatment with valproic acid, all-trans retinoic acid (ATRA) and theophyllamine for 9 days caused a persistent increase in peripheral blood platelet counts for a patient with acute myelogenous leukemia."
Acta Oncol. 2006;45(3):346-9
PMID: 16644583

Irish JM, Anensen N, Hovland R, Skavland J, Borresen-Dale AL, Bruserud O, Nolan GP, Gjertsen BT
"Flt3 Y591 duplication and Bcl-2 overexpression are detected in acute myeloid leukemia cells with high levels of phosphorylated wild-type p53."
Blood. 2006
PMID: 17105820

**1 doktorgrader er avlagt i 2006:**

Ånensen N
"p53 protein biosignatures in acute myeloid leukemia"
Mars 2006
Hovedveileder: Bjørn Tore Gjertsen

**3 forskningsbiobanker er tilknyttet prosjektet:**

ID: 1372 (FHI Biobankregisteret)
"Biologisk materiale fra pasientar med akutt leukemi"
Ansvarlig institusjon: Helse Bergen HF
Ansvarshavende: Bruserud Ø
Etablert i 1992

ID: 217 (FHI Biobankregisteret)
"Normale beinmargstamceller"
Ansvarlig institusjon: Helse Bergen HF
Ansvarshavende: Bruserud Ø
Etablert i 2005

ID: 238 (FHI Biobankregisteret)
"Differensierings-induserende behandling ved akutt myelogen leukemi hos pasienter over 60 år"
Ansvarlig institusjon: Helse Bergen HF
Ansvarshavende: Bruserud Ø
Etablert i 2003

Forskerutdanning - dr.grad 911078:

# Mekanistiske studier av mitokondriets rolle i vekstregulering av brystkreft

Prosjektansvarlig: **Therese Halvorsen Røst** (therese.rost@med.uib.no), Helse Bergen HF

## Hemming av risikofaktorer for hjerte-kar sykdommer

**Blant risikofaktorene for hjerte-kar sykdommer er oksidativt stress, inflammasjon og høyt fettnivå i blodet. Våre studier viser at en kunstig fettsyre, tetradecylseleno-eddiksyre, er en antioxidant og i tillegg har antiinflammatoriske og fettsenkende egenskaper. TSA kan derfor være en interessant terapeutisk tilnærming til hjerte-kar sykdommer.**

Inflammasjon er en lokal reaksjon på irritasjon, skade eller betennelse og er karakterisert ved smerte, rødhet, varme, hevelse og tap av funksjon. Antioksidanter beskytter mot oksidativt stress, som kan gi celleskade, og inflammasjon, som i kombinasjon med økt fettnivå i blodet er viktige risikofaktorer for utvikling av hjerte-kar sykdommer, og behandling rettet mot disse prosessene vil trolig ha et terapeutisk potensiale.

Forbindelser som regulerer fettmetabolismen får stadig mer oppmerksomhet innen behandling av ulike sykdommer, deriblant kreft og hjerte-kar sykdommer. Vi arbeider med syntetiske fettsyrer som er produsert i laboratoriet. Disse har en struktur og egenskap som gjør at de ikke selv kan forbrennes, men til gjengjeld øker de forbrenningen av andre fettsyrer og setter i gang en rekke prosesser knyttet til fettmetabolismen.

Tetradecylthio-eddiksyre (TTA) er en slik kunstig fettsyre som kan senke fettnivået i blodet hos ulike dyremodeller. I cellekulturer ser vi også at TTA er en antioksidant i tillegg til å ha antiinflammatoriske effekter. Mekanismene som ligger til grunn for TTAs virkning ser ut til å delvis involvere transkripsjonsfaktorer kalt peroksisomproliferator-aktiverte reseptorer (PPAR). Det finnes tre ulike PPAR og alle spiller en sentral rolle i reguleringen av fettmetabolismen. Det er også blitt vist at PPAR kan spille en rolle i inflammatoriske prosesser.

I et forsøk på å finne en sterkere antioxidant enn TTA ble en ny fettsyre produsert; tetradecylseleno-eddiksyre (TSA). Grunnen til forskjellen mellom disse fettsyrene er at TTA inneholder svovel, mens TSA inneholder selen som er en sterkere antioksidant. I tillegg til å videre studere antioksidant effektene av TSA ønsket vi å undersøke om TSA også har antiinflammatoriske og fettsenkende effekter, og om dette på lik linje med TTA medieres via PPAR.

Vi har nå på ulike måter bekreftet at TSA virker som en antioksidant blant annet ved å beskytte lipoproteiner fra blodet hos rotter mot oksidasjon, og ved å øke produksjonen av andre proteiner som beskytter mot oksidative skader. Videre har vi påvist antiinflammatoriske effekter av TSA i hvite blodceller isolert fra mennesker, i tillegg til senking av fett i blodet og økt fettforbrenning hos rotter som var behandlet med TSA. TSA aktiverte også alle PPAR, og effektene kan delvis tenkes å bli mediert via disse reseptorene.

Siden vi nå hadde positive effekter på risikofaktorer relatert til hjerte-kar sykdommer ønsket vi å studere blodårene på griser som hadde gjennomgått et inngrep i blodårene til hjertet. Inngrepet ville normalt ført til fortykking av blodåreveggen og tetting av blodårene ved hjelp av lignende prosesser til de man ser i hjerte-kar sykdommer, men når TSA ble levert lokalt i blodåren samtidig med inngrepet så vi 4 uker etterpå at fortykkelsen av blodåreveggen ble forhindret.

Fra disse studiene kan vi konkludere med at TSA har antioksidant, antiinflammatoriske og fettsenkende effekter, og basert på det kan TSA være en interessant terapeutisk tilnærming til hjerte-kar sykdommer. Dette må imidlertid bekreftes i studier med dyr som har hjerte-kar sykdommer.

**2 vitenskapelige artikler er publisert i 2006:**

Gudbrandsen OA, Rost TH, Berge RK
"Causes and prevention of tamoxifen-induced accumulation of triacylglycerol in rat liver."
J Lipid Res. 2006;47(10):2223-32
PMID: 16864897

Dyrøy E, Røst TH, Pettersen RJ, Halvorsen B, Gudbrandsen OA, Ueland T, Muna Z, Müller F, Nordrehaug JE, Aukrust P, Berge RK
"Tetradecylselenoacetic Acid, a PPAR Ligand With Antioxidant, Antiinflammatory, and Hypolipidemic Properties."
Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2006
PMID: 17185614

**1 forskningspublikasjoner i 2006:**

Dyroy E, Rost TH, Pettersen RJ, Halvorsen B, Gudbrandsen OA, Ueland T, Muna Z, Muller F, Nordrehaug JE, Aukrust P, Berge RK.
"Tetradecylselenoacetic Acid, a PPAR Ligand With Antioxidant, Antiinflammatory, and Hypolipidemic Properties."
Foredragpå konferanse; International Society for the Study of Fatty Acids & Lipids

**1 doktorgrader er avlagt i 2006:**

Gudbrandsen OA
"Impact of modified fatty acids and dietary proteins on risk factors of the metabolic syndrome"
Oktober 2006
Hovedveileder: Rolf Kristian Berge

Forskerutdanning - dr.grad 911068:

# Vevsødem og hjernefunksjon. Studier på normoterm og hypoterm væskelekkasje og cerebral ischemi ved bruk av hjertelunge maskin og forskjellige trykk og flow strategier

Prosjektansvarlig: **Oddbjørn Haugen** (oddb@helse-bergen.no), Helse Bergen HF

## Væskelekkasje og cerebral metabolisme ved bruk av hjertelungemaskin

**Selv om bruk av hjertelungemaskin er en vel etablert praksis, er det fortsatt uavklarte spørsmål når det gjelder den optimale gjennomføringen. Våre studier fokuserer delvis på problem med økt væskeansamling i kroppen etter bruk av hjertelungemaskin og dels på forholdet mellom lavt blodtrykk og hjernens energimetabolisme.**

A.
Det er kjent at væskelekkasjen fra kapillærene til det omliggende vevet øker ved bruk av hjertelungemaskin. Årsakene er knyttet til redusert kolloidosmotisk trykk i blodet pga fortynning, men kan også være effekter av nedkjøling og muligens av en betennelsesreaksjon. Resultatet er at pasienten postoperativt har et overskudd av væske i kroppen som i noen tilfeller bidrar til sviktende funksjon i visse organ.
Våre studier mht global væskelekkasje tar sikte på å kartlegge hvordan denne væskelekkasjen påvirkes av varierende blodtrykk og blodstrøm på smågris. Våre hypoteser er:

1. Høyt blodtrykk kan gi større trykk i kapillærene og mer væskelekkasje enn lavt blodtrykk ved konstant blodstrøm.
2. En økning i blodstrømmen vil øke det hydrostatiske trykket i kapillærene og øke væskelekkasjen.

Våre resultater tyder på at væskelekkasjen ved bruk av hjertelungemaskin er den samme ved høyt blodtrykk med bruk av noradrenalin som ved lavt blodtrykk ved hjelp av nitroprussid eller phentolamin. Væskelekkasjen synes imidlertid å være høyere ved høy enn ved lav blodstrøms-hastighet på hjertelungemaskinen.

B.
Hjerteoperasjoner med bruk av hjertelungemaskin fører til svikt i finere nevrologiske funksjoner hos et stort antall pasienter de første ukene postoperativt. Et mindre antall pasienter får varige nevrologiske men. I våre studier har vi brukt mikrodialyse til å måle energimetabolitter i hjernen under bruk av hjertelungemaskin. Vår hypotese er:

1. Å senke blodtrykket til nedre aksepterte grense kan gi for lavt drivtrykk for hjernens blodgjennomstrømning og derfor nedsatt tilførsel av oksygen og energisubstrat.

Vi har sammenlignet cerebrale metabolitter hos dyr med middelarterie trykk på 60 – 80 mmHg og dyr med ca 40 mmHg under bruk av hjertelungemaskin. Resultatene viser at dyrene med lavt blodtrykk får forandringer forenlig med cerebral anaerob metabolisme. For å oppnå blodtrykksreduksjon har vi i en serie brukt nitroprussid og i en annen serie phentolamin. I begge studiene har vi funnet samme metabolske mønster.

I et mindre antall dyr har vi sett på hjernevev med elektronmikroskop og funnet økt andel med endrede mitokondrier i dyr som har hatt lavt blodtrykk på hjertelungemaskin.
Våren 2007 planlegger vi en mindre forsøksserie for å kartlegge hvordan hjernens blodstrøm varierer med forskjellige trykk (autoregulering)i våre forsøksdyr.

Siden de patofysiologiske effektene av hjertelungemaskin fortsatt ikke er fullt forstått, er det sannsynlig at behandlingen kan forbedres. Vårt prosjekt har som overordnet mål å fremskaffe ny

viten som kan bidra til et bedre tilbud til pasienter som trenger operasjon med bruk av hjertelungemaskin.

**2 vitenskapelige artikler er publisert i 2006:**

Farstad M, Haugen O, Kvalheim VL, Hammersborg SM, Rynning SE, Mongstad A, Nygreen E, Husby P
"Reduced fluid gain during cardiopulmonary bypass in piglets using a continuous infusion of a hyperosmolar/hyperoncotic solution."
Acta Anaesthesiol Scand. 2006;50(7):855-62
PMID: 16879469

Haugen O, Farstad M, Lise Kvalheim V, Rynning SE, Hammersborg S, Mongstad A, Husby P
"Mean arterial pressure about 40 mmHg during CPB is associated with cerebral ischemia in piglets."
Scand Cardiovasc J. 2006;40(1):54-61
PMID: 16448999

**3 forskningspublikasjoner i 2006:**

Haugen O, Farstad M, Hammersborg S, Kvalheim V, Husby P
"Effects of different mean arterial pressures on fluid extravasation during cardiopulmonary bypass"
Annual Meeting of the European Society of Anaesthesiology, Madrid, 3-6 juni 2006

Farstad M, Haugen O, Kvalheim V, Husby P
"Reduced fluid gain during CPB in piglets by use of an infusion of a hypertonic-hyperoncotic solution"
19th Annual Congress of the European Society of Intensive Care Medicine, Barcelona, 24-27 sept, 2006

Haugen O, Farstad M, Hammersborg S, Kvalheim V, Husby P
"Effects of different perfusion pressures on cerebral energy metabolism and ultrastructure during CPB in pigs"
19th Annual Congress of the European Society of Intensive Care Medicine, Barcelona, 24-27 sept, 2006

Utenlandsstipend 911277:

# Nye teknikker i hematopatologisk diagnostikk og forskning

Prosjektansvarlig: **Lars Helgeland** (lshd@helse-bergen.no), Helse Bergen HF
Prosjektet er tilknyttet Nasjonal strategi for kreftområdet i Nasjonal helseplan.

---

**Anvendelse av molekylærbiologiske og immunologiske teknikker i diagnostikk av lymfom og leukemi. Erfaringer fra utenlandsopphold ved Dept. of Pathology, Massachusetts General Hospital, Boston, USA.**

Diagnostikk av lymfomer og leukemier er et område av patologien som krever høyt spesialisert kompetanse. Nye spesialundersøkelser i molekylærbiologi og immunologi tas stadig i bruk på dette området. Det er derfor behov for kontinuerlig metodeutvikling og kompetanseoppbygging. Med dette utenlandsstipendet, hospiterte jeg i vel 2 måneder ved Department of Pathology, Massachusetts General Hospital i Boston, som er tilknyttet Harvard University. Hematopatologi-gruppen ledes av professor Nancy L. Harris, som er en internasjonalt ledende kapasitet på dette området. Jeg fikk være med å delta i all løpende diagnostikk, som innbefatter et stort antall konsultasjonskasus tilsendt fra hele USA og andre land. Videre deltok jeg på flere faglige møter, som ble arrangert jevnlig for både onkologer og patologer fra alle Harvard-sykehusene i Boston.

Jeg fikk øket min faglige kompetanse i histopatologisk vurdering, og fikk opparbeidet ny innsikt i anvendelse av flere spesialteknikker. Etter at jeg kom tilbake i august, har jeg arbeidet med å implementere disse teknikkene ved vår avdeling. Et særlig satsningsområde er bruk av flowcytometri ved analyse av lymfoid materiale, som anvendes i stor grad i USA. Ved Avdeling for patologi HUS kan vi nå tilby flowcytometri på cytologisk materiale fra lymfeknuter, såkalte finnålsaspirater, der vi inntil nå har hatt svært begrensete diagnostiske muligheter ettersom dette har vært basert på konvensjonell cytomorfologisk vurdering. Videre har vi tatt teknikken i bruk på ferske lymfeknutebiopsier ved Haukeland Universitetssykehus, der innledende flowcytometrisk immunfenotyping kan gi en rask førstehåndskartlegging av de lymfoide cellene, før resultatene av mer tidkrevende histologisk baserte metoder. Disse prosedyrene vil ventelig også bli benyttet som grunnlag for FISH-analyser mht genetiske avvik i kreftceller.

Et annet område er utvidelse av immunhistokjemiske analyser, der vi nå har implementert flere nye markører i forbindelse med diagnostikk av maligne lymfomer. Helt nylig har vi begynt med sk. in-situ hybridisering for immunglobulin lette kjeder, som gir en mye mer spesifikk kartlegging av plasmaceller mht klonalitet.

Oppholdet ga meg også en oppdatering på aktuelle satsningsområder for patologi-relatert forskning på feltet, noe som har gitt meg inspirasjon og et godt faglig grunnlag for videre forskning ved avdelingen.

Korttidsprosjekt 911290:

# Utvidet analyse av mutasjoner ved akutt myelogen leukemi for å finne nye diagnostiske og prognostiske markører

Prosjektansvarlig: **Randi Hovland** (rhov@helse-bergen.no), Helse Bergen HF

**Utvikling av kreft skyldes mutasjoner i sentrale gener for regulering av cellevekst og celledød. Ved akutt leukemi har omfattende studier vist at det er en sammenheng mellom hvilke gener som er mutert og hvor bra cellegiften virker og dette benyttes i dag til å bestemme behandling av pasienten.**

- I dette prosjektet ønsker vi å etablere nye diagnostiske tester for å bedre kunne kartlegge mutasjonsstatus til de enkelte pasienter, sier prosjektleder Randi Hovland ved Senter for medisinsk genetikk og molekylær medisin (MGM).

Det finnes to varianter av akutt leukemi: Akutt lymfatisk leukemi (ALL) som er den vanligste kreftformen blant barn og akutt myelogen leukemi som er vanligst blant voksne.
En nordisk satsning på felles behandlingsprotokoll tett knyttet opp til forskning har resultert i 83 % overlevelse for av barn med ALL. Funn av spesifikke kromosomfeil i leukemicellene er med på å definere behandlingsintensiteten slik at pasienten ikke overbehandles. Dessverre har man ikke lykkes i samme grad for barn med AML, og vi har derfor valgt å fokusere denne form for leukemi.

Ved å analysere kreftcellenes kromosomer kan spesifikke kromosomfeil oppdages i 50-60% av voksne og 70-80% av barn med AML. MGM ved Haukeland Universitetssykehus startet kromosomanalyse av leukemitilfeller i 1999, og frem til 2005 har vi analysert 123 pasienter med AML, hvorav 61 % hadde mutasjoner i form av kromosomfeil. I den senere tid er det vist at mange av disse "normal-kromosom" AML-tilfellene bærer mutasjoner i spesifikke gener som kun detekteres ved bruk av DNA-basert PCR-teknikk. Spesifikke tester må etableres for hver enkelt mutasjon. Ved AML er Flt3 og Npm1 genet blant de hyppigst muterte. - Vi var det første laboratoriet i Norden som startet med mutasjonsanalyse av Flt3-genet og vi finner at genet er 31 % av pasientene, sier Hovland. I 2006 har vi etablert test for mutasjonsanalyse av Npm1-genet og finner at det er mutert i 20 % av pasientene. Ved å slå sammen resultater fra kromosomanalyse og DNA-analyse er antallet pasienter med ukjent mutasjonsårsak gått fra 48 til 19. Disse vil undersøkes videre med nyetablerte målrettede kromosomanalyser. Mutasjoner som vi påviser ved diagnosetidspunktet, blir benyttet ved valg av behandling. Mutasjonsstatus blir også relatert til biologiske studier på pasientmateriale og denne informasjonen har avdekket flere interessante funn.

Pasientmateriale fra hele Norden skal i samarbeid med forskere i Uppsala benyttes til å kartlegge hyppighet av mutasjoner ved barne-AML, utover det som kan oppdages ved vanlig kromosomanalyse.. "Motivasjonen for å starte prosjektet var at på kort tid hadde vi flere barn med Flt3-mutasjon. Vi visste på det tidspunktet at det var dårlig prognose for voksne med denne mutasjonen, men hvordan det er for barn var mer usikkert. Barna viste seg å respondere dårlig på behandlingen, men for å kunne definere denne genfeilen som en høyrisiko mutasjon, må vi studere hvordan det er gått med alle barn med denne mutasjonen", sier dr Hovland. Ved å relatere funnene til behandlingsrespons og prognose, kan man muligens identifisere nye prognostiske markører og endre dagens behandlingsprotokoll. Vi har i den anledning etablert et Nordisk nettverk for molekylær genetisk analyse ved barneleukemi. Siden 1993 er det ca 500 barn som har fått diagnosen AML i Norden. Den største utfordringen i prosjektet er å samle inn prøvemateriale fra alle pasientene. Vi har til nå kartlagt hvilket materiale som finnes, og starter innsamlingen så snart som mulig.

**2 vitenskapelige artikler er publisert i 2006:**

Irish JM, Anensen N, Hovland R, Skavland J, Borresen-Dale AL, Bruserud O, Nolan GP, Gjertsen BT
"Flt3 Y591 duplication and Bcl-2 overexpression are detected in acute myeloid
leukemia cells with high levels of phosphorylated wild-type p53."
Blood. 2006

PMID: 17105820

Karrman K, Forestier E, Andersen MK, Autio K, Borgström G, Heim S, Heinonen K, Hovland R, Kerndrup G, Johansson B
"High incidence of the ETV6/RUNX1 fusion gene in paediatric precursor B-cell
acute lymphoblastic leukaemias with trisomy 21 as the sole cytogenetic change: a Nordic series of cases
diagnosed 1989-2005."
Br J Haematol. 2006;135(3):352-4
PMID: 16965388

**1 forskningsbiobanker er tilknyttet prosjektet:**

ID: 1372 (FHI Biobankregisteret)
"Biologisk materiale fra pasientar med akutt leukemi"
Ansvarlig institusjon: Helse Bergen HF
Ansvarshavende: Bruserud Ø
Etablert i 1993

Strategiske midler - sterke miljøer 911141:

# Integrated neuroscience and psychiatric disorders

Prosjektansvarlig: **Kenneth Hugdahl** (kenneth.hugdahl@psybp.uib.no), Universitetet i Bergen
Prosjektet er tilknyttet Nasjonalt kompetansesenter i funksjonell magnetisk resonans avbildning (fMRI).

---

## Hjerneavbildningsteknikker ved forskning på psykiske lidelser

**fMRI-gruppen i Bergen har i en årrekke drevet forsking og utviklingsarbeid med funksjonell magnet resonans avbildning (fMRI) knyttet til psykiske lidelser, fremst schizofreni og depresjon, men også andre problemer**

Prosjektet benytter fMRI, som tillater måling av endring i oksygenopptak av nervecellene ved kognitiv stimulering, for å se på avvikende funksjonalitet hos nerveceller ved psykiske lidelser. Flere delprosjekter inngår i prosjektet:

1. Undersøkelser av hørselshallusinasjoner ved schizofreni, her gar forskergruppen oppdaget at nerveceller i venstre bakre temporallapp ikke er funksjonelt aktive ved hørselshallusinasjoner
2. Undersøkelser av arbeidsminnesfunksjon ved depresjon, og avvik i grått hjernevev ved Tourette syndrom. Det siste delprosjektet resulterte i dr.grad for Kerstin von Plessen som ble forsvart i oktober 2006.

I tillegg har midlene blitt brukt på reanalyse av fMRI-data hos pasienter med epilepsi, og endringer i nevronal aktivering hos pasienter sammenlignet med friske kontrollpersoner. Dette arbeidet var en del i Arne Gramstads doktoravhandling som ble forsvart i september 2006. Prosjektet har også hatt flere underprosjekter rettet mer direkte mot grunnforskning og integrert nevrovitenskap. Et av disse delprosjektene har vært fokusert mot studier av hvilke områder i hjernen som blir aktivert med endring i oksygenopptak som resultat, ved presentasjon av enkle språkstimuli. Her har forskningen avdekket områder i den venstre cerebrale hemisfære som er unikt knyttet til avkoding av den fonologiske struktur i lydstimuli som blir presentert via hodetelefoner samtidlig som forsøkspersonene ligger i MR-skanneren. ET spesielt interessant funn er at isolerte bokstavslyder (fonemlyder) gir opphav til den største hemisfæreasymmetrien, mens stavelseslyder (to eller flere fonemlyder) gir en bilateral aktivering, men fremdeles med overvikt i aktivering i den venstre hemisfære.

**7 vitenskapelige artikler er publisert i 2006:**

Hugdahl K, Thomsen T, Ersland L
"Sex differences in visuo-spatial processing: an fMRI study of mental rotation."
Neuropsychologia. 2006;44(9):1575-83
PMID: 16678867

Gramstad A, Engelsen BA, Hugdahl K
"Dichotic listening with forced attention in patients with temporal lobe epilepsy:
significance of left hemisphere cognitive dysfunction."
Scand J Psychol. 2006;47(3):163-70
PMID: 16696839

Rund BR, Sundet K, Asbjørnsen A, Egeland J, Landrø NI, Lund A, Roness A, Stordal KI, Hugdahl K
"Neuropsychological test profiles in schizophrenia and non-psychotic depression."
Acta Psychiatr Scand. 2006;113(4):350-9
PMID: 16638080

Plessen KJ, Bansal R, Zhu H, Whiteman R, Amat J, Quackenbush GA, Martin L, Durkin K, Blair C, Royal J, Hugdahl K, Peterson BS
"Hippocampus and amygdala morphology in attention-deficit/hyperactivity disorder."
Arch Gen Psychiatry. 2006;63(7):795-807
PMID: 16818869

Engelsen BA, Gramstad A, Thomsen T, Beneventi H, Ersland L, Smievoll AI, Lundervold A, Hugdahl K
"Frontoparietal activation during delayed visuospatial recall in patients with

epilepsy due to hippocampal sclerosis."
Epilepsy Behav. 2006;8(3):565-74
PMID: 16616647

Westerhausen R, Woerner W, Kreuder F, Schweiger E, Hugdahl K, Wittling W
"The role of the corpus callosum in dichotic listening: a combined morphological and diffusion tensor imaging study."
Neuropsychology. 2006;20(3):272-9
PMID: 16719620

Plessen KJ, Grüner R, Lundervold A, Hirsch JG, Xu D, Bansal R, Hammar A, Lundervold AJ, Wentzel-Larsen T, Lie SA, Gass A, Peterson BS, Hugdahl K
"Reduced white matter connectivity in the corpus callosum of children with Tourette syndrome."
J Child Psychol Psychiatry. 2006;47(10):1013-22
PMID: 17073980

**4 forskningspublikasjoner i 2006:**

Hugdahl K
"Auditory laterality and brain function for speech sounds in a dichotic listening paradigm"
Psychology (St Petersburg), 2006, 3, 102-110

Hugdahl K
"Hugdahl, K. (2006). Kognitiv nevrovitenskap – en ny gren på det nevrovitenskapelige tre."
Psykologisk Tidsskrift , 2006, 9: 14-18

Hugdahl K
"fMRI BOLD activation in 6-year old children at risk for dyslexia"
[Oral presentation]. 12th Annual Meeting of the Organization for Human Brain Mapping, Florence, Italy, June 11-15.

Beneventi, H., Toennessen, F.E., Barndon, R., Ersland, L., Hugdahl, K.
"Working memory processing in dyslexics."
Poster 12th Annual Meeting of the Organization for Human Brain Mapping, Florence, Italy, June 11-15, 2006.

**2 doktorgrader er avlagt i 2006:**

Gramstad A
"Neuropsychological assessment of cognitaive and emotionalfunctioning in patients with epilepsy"
September 2006
Hovedveileder: Kenneth Hugdahl

Plessen K J v
"The Role of the Corpus Callosum and Interhemispheric Connectivity in Tourette Syndrome"
Oktober 2006
Hovedveileder: Kenneth Hugdahl

Forskningsprosjekt 911101:

# Auditory hallucinations in schizophrenia: Function and structural MR imaging

Prosjektansvarlig: **Kenneth Hugdahl** (hugdahl@psybp.uib.no), Universitetet i Bergen
Prosjektet er tilknyttet Nasjonalt kompetansesenter i funksjonell magnetisk resonans avbildning (fMRI), (sammen med St. Olavs Hospital).

---

## Jakten på stemmene. Hørselshallusinasjoner ved schizofreni

**Hvor kommer stemmene i hodet fra? Hvorfor blir noen psykotiske? Hjerneforskere ved Haukeland Universitetssykehus leser tanker og forsøker å finne løsningen på schizofreni-gåten.**

- Det kan være veldig skremmende, sier Hanne. Hun hører stemmer som ingen andre kan høre. Mannsstemmer og kvinnestemmer dukker opp fra intet. De som snakker til henne finnes ikke, men for Hanne kan de være virkelige nok.

Nå skal forskere lese tankene hennes for å finne ut mer om stemmene. I et rom fullstappet av moderne teknologi i underetasjen på Haukeland Universitetssykehus, ligger hun, i den store MR-maskinen ved Radiologisk avdeling, den eneste i sitt slag i Norge. Ved hjelp av avansert magnetresonansteknologi avbildes og registreres hjernens aktiviteter. - I stedet for å se på hele spekteret av symptomer, konsentrerer vi oss om noen alvorlige enkeltsymptomer, sier professor i biologisk psykologi, Kenneth Hugdahl. Hvor kommer de fra? Hvorfor hallusinerer noen og andre ikke?

Hugdahls forskergruppe har alt gjort svært viktige funn, blant annet ved bruk av MR-undersøkelser. Det viser seg nemlig at det er forskjeller i hjernen på de som hører indre stemmer og de som ikke gjør det. Vi så på hjernene til tolv personer med diagnosen schizofreni som hadde hallusinasjoner og tolv som ikke var plaget av dette. Hos de med hallusinasjoner fant vi at det var mindre vev i et visst område i hjernen, en reduksjon i grå hjernesubstans, sammenlignet med de som ikke opplevde hallusinasjoner, sier Hugdahl.

Området i hjernen han snakker om ligger på venstre side, i bakre, øvre tinninglapp. Det er her språket oppfattes. En hallusinasjon er rett og slett en persepsjon som ikke har en ekstern kilde. Hos en person som hallusinerer ser det ut til at nervecellene i det bestemte området i hjernen er opptatt med å registrere stemmer vi andre ikke hører. Det neste trinnet i forskningen blir å finne ut hvorfor cellene er opptatt med dette. En mulig teori går ut på mennesker som hører stemmer i hodet har forstyrrelser i signalstoffene i hjernen. Dersom det viser seg å være tilfelle, kan det bli mulig å utvikle medikamenter som retter seg direkte mot disse signalstoffene. I dag finnes det ikke så treffsikre medisiner, og de har dessuten flere bivirkninger.

Hjerneforskningen på Haukeland og UiB finansieres i dag gjennom bevilgninger fra Forskningsrådet, i tillegg til midler fra Det regionale samarbeidsorganet ved Helse Vest og UiB

**3 vitenskapelige artikler er publisert i 2006:**

Neckelmann G, Specht K, Lund A, Ersland L, Smievoll AI, Neckelmann D, Hugdahl K
"Mr morphometry analysis of grey matter volume reduction in schizophrenia: association with hallucinations."
Int J Neurosci. 2006;116(1):9-23
PMID: 16318996

Rimol LM, Specht K, Hugdahl K
"Controlling for individual differences in fMRI brain activation to tones, syllables, and words."
Neuroimage. 2006;30(2):554-62
PMID: 16343948

Løberg EM, Jørgensen HA, Green MF, Rund BR, Lund A, Diseth A, Oie M, Hugdahl K
"Positive symptoms and duration of illness predict functional laterality and attention modulation in schizophrenia."
Acta Psychiatr Scand. 2006;113(4):322-31
PMID: 16638077

**2 forskningspublikasjoner i 2006:**

van den Noort, M., Bosch, P., Hugdahl, K.
"Schizofrenie: fMRI-onderzoek met de dischotische luistertaak."
Neuropraxis. 10. Nr 3, 2006.

Sandmann, P., Eichele, T., Specht, K., Jäncke, L., Hugdahl, K.
"Electrophysiological correlates of effects of voice onset time in dichotic listening."
Poster 12th Annual Meeting of the Organization for Human Brain Mapping, Florence, Italy, June 11-15, 2006.

Forskningsprosjekt 911226:

# Studier på kuldeindusert mikrovaskulær lekkasje med organaffeksjon

Prosjektansvarlig: **Paul Husby** (paul.husby@kir.uib.no), Universitetet i Bergen

**Aktuelle prosjekt studerer ulike aspekter av mikrovaskulær væskebalanse i relasjon til kardiopulmonal bypass under hjertekirurgiske prosedyrer. Aktuelle funn vil etter hvert bli testet og implementert i kliniske væskebehandlingsregimer for aktuelle pasientgruppe.**

**A: Mikrovaskulær væskebalanse under hypoterm CPB**
Ekstravasering av væske fra blodbanen til det interstitielle rom er et kontinuerlig problem i forbindelse med bruk av hjerte-lunge-maskin (CPB) ved hjertekirurgi. Det resulterende ødem kan gi organdysfunksjon (hjerte/lunger/gastrointestinaltrakten/hjerne). Ødemutviklingen er særlig uttalt ved samtidig bruk av hypotermi under CPB, men ulike kjølestrategier synes ikke å påvirke graden av ekstravasering (Acta Anaesthesiol Scand 2003; 47:397-406). Ulike anti-inflammatortiske behandlingsintervensjoner har heller ingen effekt på ekstravaseringen (J Thorac Cardiovasc Surg 2004; 127:525-535).

Innen forskningsgruppen har vi arbeidet videre med ulike intervensjoner for å begrense den mikrovaskulære lekkasjen under hypoterm CPB. Ulike ”prime” løsninger for hjerte-lunge maskinen er blitt testet tidligere (J Thorac Cardiovasc Surg 2005;49:949-955) og vi har i de seneste forsøkene undersøkt effekten av kontinuerlige infusjoner av hyper-osmotiske/iso-onkotiske løsninger på mikrovaskulær væskebalanse. Nylig fant vi en 50 % reduksjon i den mikrovaskulære lekkasjen ved infusjon av HyperHAES (Acta Anaesthesiol Scand 2006;50: 855-862)og Rscueflow(Eur J Cardiothoracic Surg 2006: submitted).

Disse funnene er muligens av betydning for vår kliniske virksomhet og vil således bli testet videre i kliniske protokoller i løpet av 2007.

**B: Mikrovaskulær væskebalanse under CPB med spesielt fokus på intrakranielle trykk (ICP) og metabolisme.**
Bruk av CPB er assosiert med ICP-økning. Dette kan påvirke cerebralt perfusjonstrykk. Ved lave arterielle middeltrykk rundt 40 – 45 mmHg kan således cerebral perfusjon under gitte forhold bli utilstrekkelig. Dette er utgangspunktet for et av våre delprosjekter.

Vi har tidligere vist av et middelarterietrykk under 50 mmHg under CPB er assosiert med forandringer i cerebral metabolisme med substratdepletering (fallende glukosenivå), økning i lactate/pyruvat ratio og økning i glycerol. Funnene kan tolkes i retning av anaerob metabolisme relatert til mulig hypoperfusjon med resulterende membranskade. Som trykksenkende medikament ble Nitroprusside benyttet i de innledende forsøk. Nitroprusside som NO-donor kan ha egeneffekter på cellulær integritet. (Scandinavian Cardiovasc J 2006; 40: 54-61).

I en videre oppfølgende studie, undersøkte vi hvordan tilsvarende lave trykk, indusert gjennom bruk av phentolamin, påvirket cerebral metabolisme og strukturell integritet. Lave trykk var igjen assosiert med anaerob metabolisme og glycerolfrigjøring.

I lavtrykksgruppen ble der i tillegg funnet elektronmikroskopiske forandringer i subcellulære strukturer forenlig med celleskade / celledød med mitokondriell ”swelling”, oppklaring av matrix og cristolyse. Disse funn er p.t. gjenstand for videre studier.

I videre forsøk som fortsatt pågår (2006/2007) arbeider vi mer inngående med nærmere bestemmelse av den nedre grensen for cerebral autoregulasjon i den grisemodell som benyttes i de aktuelle forsøkene.

**2 vitenskapelige artikler er publisert i 2006:**

Farstad M, Haugen O, Kvalheim VL, Hammersborg SM, Rynning SE, Mongstad A, Nygreen E, Husby P
"Reduced fluid gain during cardiopulmonary bypass in piglets using a continuous infusion of a hyperosmolar/hyperoncotic solution."
Acta Anaesthesiol Scand. 2006;50(7):855-62
PMID: 16879469

Haugen O, Farstad M, Lise Kvalheim V, Rynning SE, Hammersborg S, Mongstad A, Husby P
"Mean arterial pressure about 40 mmHg during CPB is associated with cerebral ischemia in piglets."
Scand Cardiovasc J. 2006;40(1):54-61
PMID: 16448999

**3 forskningspublikasjoner i 2006:**

Haugen O, Farstad M, Kvalheim V, Hammersborg S, Husby P.
"Reduction of fluid needs during CPB in piglets by a continuous infusion of hypertonic saline / HES"
Eur J Anaesth 2006; A174.

Haugen O, Farstad M, Hammersborg S, Kvalheim V, Husby P.
"Effect of different perfusion pressures on cerebral energy metabolism and ultrastructure during CPB in pigs."
Intensive Care Med 2006; 32: pS7

Farstad M, Haugen O, Kvalheim V, Husby P.
"Reduced fluid gain during CPB in piglets by use of an infusion of a hypertonic-hyperoncotic solution."
Intensive Care Med 2006; 32: pS115

**1 doktorgrader er avlagt i 2006:**

Farstad M
"Fluid extravasation and edema preventing interventions during normothermic and hypothermic cardiopulmonary bypass (CPB)"
Mai 2006
Hovedveileder: Paul Husby

Forskningsprosjekt 911303:

# Autoimmune polyendocrine syndrome type 1

Prosjektansvarlig: **Eystein S. Husebye** (eyhu@helse-bergen.no), Universitetet i Bergen
Prosjektet er tilknyttet Nasjonal strategi for diabetesområdet i Nasjonal helseplan.

## Unik modellsykdom for autoimmunitet gir innsikt i sykdomsmekanismer

**Den sjeldne sykdommen APECED (autoimmun polyendokrinopati, candidainfeksjoner og ektodermal dysplasi) er en arvelig modellsykdom som kan lære oss mer om mekanismene bak vanlige folkesykdommer som diabetes. Nylig er en nasjonal kartlegging av forekomsten gjort ved Haukeland Universitetssykehus, og nye diagnostiske metoder er utviklet.**

APECED skyldes at kroppens immunsystem går til angrep på eget vev, og kalles derfor autoimmun. Hovedkomponentene i sykdomsbildet ved APECED er sviktende hormonproduksjon i binyrene, mangel på biskjoldbruskkjertelhormon som gir lavt kalsium i blodet og kramper, samt kroniske soppinfeksjoner med candida. Selv om det hovedsakelig er hormonproduserende organer som rammes, kan pasientene få sykdommer i mange andre organer som huden, håret, neglene, tennene, tarm og lever. Sykdommen starter ofte i barne- og ungdomsårene og mange blir svært syke. Vår nylig avsluttede undersøkelse har vist at mange barn tidligere har dødt av sykdommen uten at riktig diagnose har vært stilt. Nå er vi leger mer oppmerksomme på sykdommen og har bedre diagnostiske hjelpemidler. Med riktig behandling kan heldigvis mange leve et tilnærmet normalt liv.

Sykdommen skyldes feil på et gen som heter autoimmun regulator (AIRE). Genet koder for proteinet AIRE som har en sorteringsfunksjon og hjelper kroppen til å ta bort immunceller som reagerer på eget vev, mens de som reagerer på fremmede stoffer som bakterier og virus får bli. Når AIRE ikke fungerer beholder kroppen immunceller som kan reagere på eget vev og gi sykdom i ulike organer. Hvor hardt sykdommen rammer varierer fra person til person, også innenfor samme familie. Miljøfaktorer og andre genetiske faktorer er med å bestemme omfanget og alvorlighetsgraden.

Selv om APECED er svært sjelden, er den en svært nyttig modellsykdom for å forstå vanlige autoimmune sykdommer som diabetes type 1 og hypotyreose (lavt stoffskifte). Vi håper derfor forskningen ikke bare skal hjelpe pasientene med APECED, men også dem som rammes av de store autoimmune folkesykdommene. Et gjennombrudd i forskningen i 2006 var påvisning av antistoffer mot interferoner ved APECED. Måling av interferonantistoffer er en svært god metode for å påvise APECED og er nå etablert ved Haukeland Universitetssykehus. Vi håper også at funnet kan hjelpe oss å lære mer om mekanismene bak sykdomsutviklingen.

**1 vitenskapelige artikler er publisert i 2006:**

Meager A, Visvalingam K, Peterson P, Möll K, Murumägi A, Krohn K, Eskelin P, Perheentupa J, Husebye E, Kadota Y, Willcox N
"Anti-interferon autoantibodies in autoimmune polyendocrinopathy syndrome type 1."
PLoS Med. 2006;3(7):e289
PMID: 16784312

**1 forskningsbiobanker er tilknyttet prosjektet:**

ID: 76 (FHI Biobankregisteret)
"Register for organspesifikke autoimmune sykdommer (ROAS)"
Ansvarlig institusjon: Helse Bergen HF
Ansvarshavende: Husebye E
Etablert i 1996

Strategiske midler - belønning NFR 911148:

# Endokrinologi (NFR-evaluering)

Prosjektansvarlig: **Eystein Husebye** (eyhu@helse-bergen.no), Helse Bergen/ Universitetet i Bergen
Prosjektet er tilknyttet Nasjonal strategi for diabetesområdet i Nasjonal helseplan.

## Omfattende forskning på liten sykdom ved hjelp av nasjonalt samarbeid

**Ved hjelp av nasjonalt samarbeid er det mulig å utføre store studier på en sjelden pasientgruppe. Resultatene kan få betydning for hvordan vi behandler flere av våre folkesykdommer.**

Ved Medisinsk avdeling, Haukeland Universitetssykehus forsker en gruppe ledet av professor Eystein Husebye på binyrebarksvikt (Addisons sykdom) og sykdommer der det er svikt i flere hormonproduserende organer, såkalt polyendokrin svikt. Pasientene med disse sykdommene utgjør det viktigste forskningsmaterialet ved at opplysninger om sykdommen er samlet i et pasientregister med tilhørende biobank. Et av resultatene av forskningen er at en har funnet at den høyeste rapporterte forekomsten av Addisons sykdom i verden er her på Vestlandet.

Samlet utgjør autoimmune sykdommer en av våre store folkesykdommer. Noen rammer alle kroppens organer (f. eks lupus), mens andre kun affiserer et organ (eksempler: type 1 diabetes, cøliaki og binyrebarksvikt). Enkelte pasienter kan rammes av flere av disse sykdommene og kvinner rammes hyppigere enn menn. Disposisjon for å få disse sykdommene er knyttet til arveegenskaper (blant annet vevstyper), men miljøfaktorer spiller også en viktig rolle. Addisons sykdom er en modellsykdom for mange av våre autoimmune folkesykdommer.

Ved binyrebarksvikt ødelegges binyrene slik at produksjonene av de livsviktige hormonene kortisol og aldosteron faller bort. Ubehandlet er sykdommen dødelig, mens den riktig behandlet gir pasienten et tilnærmet normalt liv. Pasientene med disse sykdommene danner utgangspunkt for forskningen som spenner fra kartlegging av sykdomsårsaker til behandling og subjektiv helse. En nasjonal studie av beinskjørhet er nå under avslutning – likeledes en studie av dødelighet ved binyrebarksvikt. For å øke kunnskapen om sykdomsmekanismer studerer vi nå Addisons sykdom i ulke musemodeller.

Målet er å bedre diagnose, behandling og oppfølging av våre pasienter - og å bli internasjonalt ledende i forskning på dette feltet. Registeret som ble opprettet i 1996 har vært utgangspunkt for om lag 30 publikasjoner i internasjonale tidsskrifter, blant annet i samarbeid med forskere i Sverige, Finland, England, Estland og Israel. I samband med studiene er flere antistoffanalyser etablert som vi er alene om å tilby i Norge.

**4 vitenskapelige artikler er publisert i 2006:**

Bredholt G, Storstein A, Haugen M, Krossnes BK, Husebye E, Knappskog P, Vedeler CA
"Detection of autoantibodies to the BTB-kelch protein KLHL7 in cancer sera."
Scand J Immunol. 2006;64(3):325-35
PMID: 16918702

Meager A, Visvalingam K, Peterson P, Möll K, Murumägi A, Krohn K, Eskelin P, Perheentupa J, Husebye E, Kadota Y, Willcox N
"Anti-interferon autoantibodies in autoimmune polyendocrinopathy syndrome type 1."
PLoS Med. 2006;3(7):e289
PMID: 16784312

Løvås K, Thorsen TE, Husebye ES
"Saliva cortisol measurement: simple and reliable assessment of the glucocorticoid replacement therapy in Addison's disease."
J Endocrinol Invest. 2006;29(8):727-31
PMID: 17033262

Husebye ES, Bratland E, Bredholt G, Fridkin M, Dayan M, Mozes E
"The substrate-binding domain of 21-hydroxylase, the main autoantigen in autoimmune

Addison's disease, is an immunodominant T cell epitope."
Endocrinology. 2006;147(5):2411-6
PMID: 16497795

**1 forskningsbiobanker er tilknyttet prosjektet:**

ID: 76 (FHI Biobankregisteret)
"Register for organspesifikke autoimmune sykdommer (ROAS)"
Ansvarlig institusjon: Helse Bergen HF
Ansvarshavende: Husebye E
Etablert i 1996

Korttidsprosjekt 911295:

# Clinical trial of a cell-grown H7N1 avian influenza vaccine

Prosjektansvarlig: **Lars Reinhard Haaheim** (lars.haaheim@gades.uib.no), Universitetet i Bergen

**Høsten 2006 gjennomførte Influensasenteret/UiB en vellykket klinisk utprøving av vaksine mot H7N1 fugleinfluensa i samarbeid med Seksjon for infeksjonsmedisin, HUS. Prosjektet er hovedfinansiert av EU ("FLUPAN"), der Influensasenteret er partner. Vaksinen ble godt tolerert, og svar på serumanalysene vil foreligge i april 2007.**

Som et ledd i det internasjonale arbeidet for å utvikle en vaksine mot fugleinfluensa, ble en klinisk utprøving av verdens første vaksine mot H7N1 fugleinfluensa gjennomført av Influensasenteret/UiB i samarbeid med Seksjon for infeksjonsmedisin, Haukeland Universitetssjukehus, i tidsrommet 19/9-12/12/2006. Prosjektet er en del av et EU prosjekt ("FLUPAN") som Influensasenteret er en viktig partner i. Vaksinen ble produsert av Sanofi Pasteur, Frankrike (verdens største vaksineprodusent) på oppdrag av dette EU-prosjektet. Studien ble godkjent av Regional komité for medisinsk forskningsetikk, Personvernombudet for forskning og Statens legemiddelverk. Innsamlet materiale (forskningsbiobank) ble registrert i Biobankregisteret.

Det ble i alt innrullert 60 friske individer i aldersgruppen 20-40 år. Ca. halvparten var studenter, de øvrige var i hovedsak ansatte ved sykehuset. To av tre deltakere var kvinner. Deltakerne ble vaksinert to ganger med tre ukers mellomrom. Det var to styrkegrader på vaksinen, og halvparten i hver gruppe fikk vaksine tilsatt et godkjent forsterkningsmiddel (adjuvans). Det var få og lette bivirkninger (ømhet på injeksjonsstedet, lette og kortvarige influensasymptomer) og helt som man forventer etter vaksinasjon med vanlig vaksine mot sesonginfluensa. Ingen alvorlige komplikasjoner ble registrert. Seks personer trakk seg eller ble tatt ut av studien av ulike grunner etter første dose. For å følge helsetilstanden for hver deltaker og for å få et klart bilde av hvor raskt beskyttelsen kommer, ble det i alt tatt 8-9 blodprøver av alle deltakerne i løpet av de 8 ukene hver deltaker var under observasjon. Alle vil bli innkalt etter 6 og 12 måneder for å undersøke varigheten av den immunitet som vaksinen ga.

Alle blodprøver som kom til Influensalaboratoriet er avidentifisert. Avidentifiserte serumprøver er også sendt til prosjektpartnere i England for spesialanalyser. Det er bare medisinsk ansvarlig lege på Vaksinasjonsklinikken som kan kople navn og hvilken vaksineformulering den enkelte ble gitt. Når alle laboratorieanalysene er ferdige (i Bergen og England), vil det være mulig for laboratoriene å kople analysesvar til vaksineformulering. Dette antas å være klart i mars/april 2007. Da vil det være mulig å gi et foreløpig svar på i hvilken grad vaksinen har vært effektiv.

**4 vitenskapelige artikler er publisert i 2006:**

Szyszko E, Brokstad K, Cox RJ, Hovden AO, Madhun A, Haaheim LR
"Impact of influenza vaccine formulation with a detailed analysis of the cytokine response."
Scand J Immunol. 2006;64(5):467-75
PMID: 17032238

Cox RJ, Brokstad KA, Haaheim LR
"Pandemic influenza vaccine development: time is of the essence."
Expert Rev Vaccines. 2006;5(5):603-6
PMID: 17181432

Cox RJ, Haaheim LR, Ericsson JC, Madhun AS, Brokstad KA
"The humoral and cellular responses induced locally and systemically after parenteral influenza vaccination in man."
Vaccine. 2006;24(44-46):6577-80
PMID: 16842889

Cox RJ, Hovden AO, Brokstad KA, Szyszko E, Madhun AS, Haaheim LR
"The humoral immune response and protective efficacy of vaccination with inactivated split and whole influenza virus vaccines in BALB/c mice."

Vaccine. 2006;24(44-46):6585-7
PMID: 16839650

**1 forskningsbiobanker er tilknyttet prosjektet:**

ID: 1507 (FHI Biobankregisteret)
"Klinisk utprøving av vaksine mot H7N1 fugleinfluensa"
Ansvarlig institusjon: Universitetet i Bergen
Ansvarshavende: Haaheim
Etablert i 2006

Forskningsprosjekt 911105:

# ADHD in the adult Norwegian population

Prosjektansvarlig: **Jan Haavik** (jan.haavik@biomed.uib.no), Universitetet i Bergen
Prosjektet er tilknyttet Opptrappingsplanen for psykisk helse i Nasjonal helseplan.

## Årsaksmekanismer ved hyperkinetisk forstyrrelse (ADHD)

**Diagnosen ADHD har de siste årene fått stor oppmerksomhet både i Norge og utlandet. Tidligere har tilstanden vært knyttet til barn, men nyere forskning har vist at de fleste som har fått denne diagnosen fortsetter å ha symptomer som voksne.**

I perioden 2004-2006 startet vi opp et langvarig og tverrfaglig prosjekt for å undersøke det biologiske grunnlag for ADHD med en kombinasjon av epidemiologi, nevropsykologi, molekylærgenetikk og basal molekylær nevrovitenskap (for detaljer, se http://bmh.uib.no/).

Prosjektet omfatter 7 delprosjekter:

1. En epidemiologisk kartlegging av risikofaktorer hos samtlige norske voksne ADHD-pasienter diagnostisert i perioden 1997-2005 (ca. 5000 pasienter), med særlig vekt på pre- og perinatale risikofaktorer. Pasientdata vil bli koplet til Medisinsk fødselsregister (MFR), Utdanningsregisteret og Reseptregisteret. De første resultatene med kopling til MFR vil være klar for bearbeiding i 2007. I 2007 planlegger vi å registrere inntil 48 kliniske variabler hos de fleste pasientene og vil da gjenta analysene med undergrupper av pasientene, for å kunne avdekke gruppespesifikke risikofaktorer.

2. En detaljert klinisk karakterisering av 500 voksne ADHD-pasienter og inntil 1000 voksne kontroller, med særlig vekt på komorbiditet. Vi hadde ved utgangen av 2006 inkludert 460 pasienter og 193 kontroller og har nylig invitert ytterligere 1200 kontrollpersoner fra hele Norge.

3. En genetisk assosiasjonsstudie blant alle disse pasientene, der vi først vil gjøre replikasjonsstudier av de 20 mest aktuelle kandidatgener. I 2006 har vi fullført en pilotstudie og startet analysene av 125 SNPs i 7 kandidatgener hos 450 kontroller og 450 pasienter.

4. En genetisk koplingsstudie av inntil 50 multigenerasjonsfamilier med høy forekomst av ADHD-symptomer. Etter en innledende genetisk kartlegging, vil ca. 10 familier bli valgt ut for videre analyser. Aktiv rekruttering av familiemedlemmer (både voksne og barn) starter i 2007-2008.

5. Funksjonelle studier av genvarianter som er risikofaktorer for ADHD. Dette delprosjektet bygger på omfattende ekspertise utviklet over lang tid i vårt laboratorium. Vi undersøker spesielt varianter av proteiner som er kjent å være involvert i signaltransduksjon i nervesystemet (både proteinvarianter og ikke-kodende varianter). Proteinene undersøkes både i ren tilstand og i kulturer av mammalske celler. Ved å kople kliniske responsdata med farmakogenetiske data, vil vi få ny kunnskap om sammenhengen mellom genetiske varianter og medikamentrespons. Dette vil kunne få stor klinisk betydning i fremtiden.

6. Nevropsykologisk karakterisering av undergrupper av voksne ADHD-pasienter. Dette delprosjektet startet i 2005 og vi har hittil gjennomført nevropsykologisk testing og strukturert diagnostisering av 51 pasienter og kontroller. Prosjektet vil totalt omfatte 80 pasienter og kontroller.

7. Hjerneavbilding av voksne ADHD-pasienter (strukturell MRI, MR spektroskopi og funksjonell MRI) med spesiell vekt på studier av lateralisering og hjerneasymmetri.

Prosjektet er tilknyttet det internasjonale ADHD genetikknettverket og vi er gjennom dette involvert i flere konkrete internasjonale samarbeidsprosjekter. Våre foreløpige resultater tyder på at de genetiske risikofaktorer for ADHD hos voksne avviker betydelig fra det som er rapportert fra utenlandske studier hos barn.

Prosjektet har fått stor oppslutning både blant fagfolk, pasienter og pasientorganisasjoner og kan bli det mest omfattende forskningsprosjekt som noen gang er utført blant denne pasientgruppen. Prosjektet er ennå i startfasen og mange av publikasjonene som er nevnt under stammer fra allerede pågående virksomhet i regi av forskningsgruppens medlemmer.

**6 vitenskapelige artikler er publisert i 2006:**

Anckarsäter H, Stahlberg O, Larson T, Hakansson C, Jutblad SB, Niklasson L, Nydén A, Wentz E, Westergren S, Cloninger CR, Gillberg C, Rastam M
"The impact of ADHD and autism spectrum disorders on temperament, character, and personality development."
Am J Psychiatry. 2006;163(7):1239-44
PMID: 16816230

Buitelaar JK, Barton J, Danckaerts M, Friedrichs E, Gillberg C, Hazell PL, Hellemans H, Johnson M, Kalverdijk LJ, Masi G, Michelson D, Revol O, Sebastian JS, Zhang S, Zuddas A
"A comparison of North American versus non-North American ADHD study populations."
Eur Child Adolesc Psychiatry. 2006;15(3):177-81
PMID: 16447026

Plessen KJ, Grüner R, Lundervold A, Hirsch JG, Xu D, Bansal R, Hammar A, Lundervold AJ, Wentzel-Larsen T, Lie SA, Gass A, Peterson BS, Hugdahl K
"Reduced white matter connectivity in the corpus callosum of children with Tourette syndrome."
J Child Psychol Psychiatry. 2006;47(10):1013-22
PMID: 17073980

Winge I, McKinney JA, Knappskog PM, Haavik J
"Characterization of wild-type and mutant forms of human tryptophan hydroxylase 2."
J Neurochem. 2006
PMID: 17181551

Pinto C, Turton P, Hughes P, White S, Gillberg C
"ADHD and infant disorganized attachment: a prospective study of children next-born after stillbirth."
J Atten Disord. 2006;10(1):83-91
PMID: 16840596

Plessen KJ, Bansal R, Zhu H, Whiteman R, Amat J, Quackenbush GA, Martin L, Durkin K, Blair C, Royal J, Hugdahl K, Peterson BS
"Hippocampus and amygdala morphology in attention-deficit/hyperactivity disorder."
Arch Gen Psychiatry. 2006;63(7):795-807
PMID: 16818869

**6 forskningspublikasjoner i 2006:**

Teigen, K., McKinney, J.A., Haavik, J. and Martínez, A.
") Selectivity and affinity determinants for ligand binding to aromatic amino acid hydroxylases (review)."
Current Medicinal Chemistry (2007) 14, 1-13.

Johnsen, L., Øysæd, H., Børnes, K., Moe, T.J.,Haavik, J.
"A systematic intervention to improve patient information and satisfaction in a psychiatric emergency unit"
Nord. J. Psychiatry (2007), in press

H. Halleland, E. Landaas, K. Jacobsen, M. Dramsdahl, O.B. Fasmer, P. Bergsholm, A. Lundervold, C. Gillberg, K. Hugdahl, P. Knappskog and J. Haavik.
"Genetic Analysis of Candidate Genes in Adult ADHD Patients from Norway."
7th Annual Meeting of the ADHD Molecular Genetics Network, Brussels, Belgium.

Halmøy A., Fasmer O.B., Haavik, J.
"Comorbid affective disorders in adults with attention deficit/hyperactivity disorder (ADHD)"

20th Norwegian Research Council Conference on Mental Health 2007.

Halmøy A., Fasmer O.B., Haavik, J
"ADHD in Norwegian Adults: From clinical characterization to molecular mechanisms. Neuropsychological endophenotyping."
20th Norwegian Research Council Conference on Mental Health 2007.

Dramsdahl M, Haavik J, Hugdahl K, von Plessen K
"Brain laterality and attention in adults with ADHD: Behavioral and MRI measures."
20th Norwegian Research Council Conference on Mental Health 2007.

**1 forskningsbiobanker er tilknyttet prosjektet:**

ID: 888 (FHI Biobankregisteret)
"Etablering av en biobank for studier av ADHD hos voksne i Helseregion Vest"
Ansvarlig institusjon: Universitetet i Bergen
Ansvarshavende: Haavik j
Etablert i 2004

Forskningsprosjekt 911018:

# Sjögren`s syndrome - molecular and clinical markers for diagnosis and progression

Prosjektansvarlig: **Roland Jonsson** (roland.jonsson@gades.uib.no), Universitetet i Bergen

## Molecular/clinical markers for diagnosis and progression in chronic inflammation

**The research activity, the research training and the skills of methods are main elements and illustrates a local operative network at the Faculty of Medicine, University of Bergen, to study chronic inflammation with a translational approach.**

Our research effort focuses on chronic and rheumatic diseases in humans and associated murine model systems in exocrine glands, mucosal surfaces and joints. With an inter-disciplinary approach we encompass both clinical and biomedical laboratory expertise. For this purpose, we have established a broad methodological application including exploration of the relevant immunology, molecular biology, functional genetics, immunopathology, cell biology and in vitro activity.

In the last ten to fifteen years there has been major advancement in these fields and wherein the genetic foundation for many chronic diseases is on the verge of discovery within the next decade. In this context, the genotypic-phenotypic links are to be explored and clarified. In addition, the nature of the projects in form of prospective and molecular/genetic studies over many years also includes clinical studies providing a guarantee for long-term activity. Prospective clinical studies are important for making it possible to evaluate the role of pathogenic mechanisms in diagnosis, prognosis and disease development. The composition of our research group reflects stability and commitment, both related to age and long term employment.

In conclusion, the research activity, the research training and the skills of methods are main elements and illustrate a local operative network at the Faculty of Medicine, University of Bergen with impact both nationally and internationally.

Scientific profile/keywords: Autoimmunity/chronic inflammation; clinical immunology; molecular medicine; functional genomics; mucosal immunity; immunopathology.

**9 vitenskapelige artikler er publisert i 2006:**

Jonsson MV, Delaleu N, Brokstad KA, Berggreen E, Skarstein K
"Impaired salivary gland function in NOD mice: association with changes in cytokine profile but not with histopathologic changes in the salivary gland."
Arthritis Rheum. 2006;54(7):2300-5
PMID: 16802370

Szodoray P, Jonsson R, Brun JG, Zeher M
"Polymyalgia rheumatica in primary Sjögren's syndrome."
Rheumatol Int. 2006;26(5):401-3
PMID: 15988601

Vogelsang P, Jonsson MV, Dalvin ST, Appel S
"Role of dendritic cells in Sjögren's syndrome."
Scand J Immunol. 2006;64(3):219-26
PMID: 16918690

Holen E, Bjørge OA, Jonsson R
"Dietary nucleotides and human immune cells. II. Modulation of PBMC growth and cytokine secretion."
Nutrition. 2006;22(1):90-6
PMID: 16615178

Centola M, Frank MB, Bolstad AI, Alex P, Szanto A, Zeher M, Hjelmervik TO, Jonsson R, Nakken B, Szegedi G, Szodoray P
"Genome-scale assessment of molecular pathology in systemic autoimmune diseases
using microarray technology: a potential breakthrough diagnostic and individualized therapy-design tool."
Scand J Immunol. 2006;64(3):236-42
PMID: 16918692

Thangarajh M, Masterman T, Helgeland L, Rot U, Jonsson MV, Eide GE, Pirskanen R, Hillert J, Jonsson R
"The thymus is a source of B-cell-survival factors-APRIL and BAFF-in myasthenia
gravis."
J Neuroimmunol. 2006;178(1-2):161-6
PMID: 16820216

Szodoray P, Alex P, Frank MB, Turner M, Turner S, Knowlton N, Cadwell C, Dozmorov I, Tang Y, Wilson PC, Jonsson R, Centola M
"A genome-scale assessment of peripheral blood B-cell molecular homeostasis
in patients with rheumatoid arthritis."
Rheumatology (Oxford). 2006;45(12):1466-76
PMID: 16638801

Mittelholzer CM, Brokstad KA, Pauksens K, Jonsson R, Brytting M, Linde A
"Human cell lines used in a micro neutralization test for measuring influenza-neutralizing
antibodies."
Scand J Immunol. 2006;63(4):257-63
PMID: 16623925

Moen K, Brun JG, Valen M, Skartveit L, Ribs Eribe EK, Olsen I, Jonsson R
“Synovial inflammation in active rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis facilitates trapping of a variety of oral bacterial DNAs.”
Clin Exp Rheumatol. 2006; 24(6):656-63
PMID: 17207381

## 1 forskningspublikasjoner i 2006:

Jonsson R, Ljunggren HG
"Editorial"
Scand J Immunol 64:171, 2006

## 2 doktorgrader er avlagt i 2006:

Jonsson MV
"Ectopic germinal center formation in Sjögrens syndrome"
Juni 2006
Hovedveileder: Kathrine Skarstein

Mittelholzer C
"Influenza virus - protection and adaption"
April 2006
Hovedveileder: Karl A. Brokstad

Forskningsprosjekt 911227:

# Subclassification and molecular monitoring of treatment of patients with acute myelogenous leukemia (AML)

Prosjektansvarlig: **Karl-Henning Kalland** (kalland@vir.uib.no), Universitetet i Bergen
Prosjektet er tilknyttet Nasjonal strategi for kreftområdet i Nasjonal helseplan.

## Genuttrykket ved akutt myeologen leukemi (AML)

**Leukemi innebærer at beinmargsceller deler seg ukontrollert. Dette medfører ofte en opphopning av leukemiceller i blodet. Ny teknologi som DNA mikromatriser har ført til en tidligere uoppnåelig innsikt i feilregulering av genuttrykket ved leukemi.**

Når celledelingen er ute av kontroll, er det fordi regulering av genutrykket er ute av kontroll. Ved kreft blir de korrekte gener ikke slått på når det er behov og slått av når effekten er optimal. Det skjer i stedet en seleksjon og oppregulering av de gener som medfører ukontrollert celleproliferasjon eller defekt apoptoseregulering.

Ved akutt leukemi kan leukemicellene utgjøre over 95 % av alle hvite celler i blodet. En slik opphopning av leukemiceller gjør det imidlertid enklere å analysere avvikende genuttrykk i cellene. Ved DNA mikromatriseteknologi (en hybridiseringsteknikk kombinert med mikroskopisk laserscanning) kan det kvantiteres hvor mye det dannes av budbringer-RNA (mRNA) fra hvert enkelt av de 32-40000 forskjellige gener i kreftceller.

Kombinert med bioinformatikk, kvantitativ PCR-teknikk og eksperimentelle metoder har DNA mikromatriseundersøkelsene gitt innsikt i mønster som går igjen i genuttrykket i leukemiceller

En del viktige resultat fra prosjektet inkluderer:

- Genekspresjonen (genuttrykket) målt med DNA mikromatriser identifiserer subgrupper som samsvarer med etablert FAB-klassifikasjon av AML
- Uovervåket klyngeanalyse identifiserer nye subgrupper av AML
- AML leukemiceller med høyt nivå av stamcellemarkøren CD34 overutrykker også andre gener som normalt er slått på i hematopoietiske stamceller
- Sterkt oppregulerte enkeltgener i forskjellige FAB-klasser av AML er identifiserte
- Enkeltgener som hører sammen i regulatoriske moduler, er identifiserte. Dette gir sikrere grunnlag for analyser og biologisk innsikt i mekanismer ved leukemi
- Biologisk relevante gener for spontanapoptose in vitro er selekterte og validerte med statistikk og kvantitativ PCR
- Sanntids kvantitativ PCR (qPCR) i både 96-brønnsformat og i matriseformat (TaqMan LDA) til uavhengig validering (bekreftelse) av mikromatrisedata er etablert. God korrelasjon mellom mikromatrisedata og kvantitative PCR-data i begge format er publisert
- Nytt assay for monitorering av endringer av genekspresjon i leukemiceller i blodet under cytostatikabehandling er etablert, noe som har et framtidig anvendt potensiale
- Ved bruk av cytostatika som antracycliner skjer karakteristiske endringer i genuttrykk som regulerer celledeling, apoptose (programmert celledød) og DNA reparasjon

Prosjektet er nå kommet til et nivå som gjør det teknisk mulig med spesifikk genekspresjon i den enkelte leukemipasient som et supplement til rutinediagnostikken ved leukemi.
Prosjektet har et videre potensiale til å identifisere molekylære mål for individualisert terapi. Utviklingen av dette vil gå over mange år.

**4 vitenskapelige artikler er publisert i 2006:**

Anensen N, Oyan AM, Bourdon JC, Kalland KH, Bruserud O, Gjertsen BT
"A distinct p53 protein isoform signature reflects the onset of induction chemotherapy for acute myeloid leukemia."
Clin Cancer Res. 2006;12(13):3985-92
PMID: 16818696

Øyan AM, Bø TH, Jonassen I, Gjertsen BT, Bruserud Ø, Kalland KH
"cDNA microarray analysis of non-selected cases of acute myeloid leukemia demonstrates distinct clustering independent of cytogenetic aberrations and consistent with morphological signs of differentiation."
Int J Oncol. 2006;28(5):1065-80
PMID: 16596222

Ryningen A, Ersvaer E, Øyan AM, Kalland KH, Vintermyr OK, Gjertsen BT, Bruserud Ø
"Stress-induced in vitro apoptosis of native human acute myelogenous leukemia (AML) cells shows a wide variation between patients and is associated with low BCL-2:Bax ratio and low levels of heat shock protein 70 and 90."
Leuk Res. 2006;30(12):1531-40
PMID: 16600371

Sakariassen PØ, Prestegarden L, Wang J, Skaftnesmo KO, Mahesparan R, Molthoff C, Sminia P, Sundlisaeter E, Misra A, Tysnes BB, Chekenya M, Peters H, Lende G, Kalland KH, Øyan AM, Petersen K, Jonassen I, van der Kogel A, Feuerstein BG, Terzis AJ, Bjerkvig R, Enger PØ
"Angiogenesis-independent tumor growth mediated by stem-like cancer cells."
Proc Natl Acad Sci U S A. 2006;103(44):16466-71
PMID: 17056721

**5 forskningspublikasjoner i 2006:**

Kalland KH og Øyan Anne Margrete
"Virus og Kreft"
Naturen 3: 133 - 145, 2006

Øyan AM; Bø TH; Jonassen I; Gjertsen BT; Bruserud Ø; Kalland KH
"cDNA microarray analysis of non-selected cases of acute myeloid leukemia demonstrates distinct clustering independent of cytogenetic aberrations and consistent with morphological signs of differentiation"
NBS-nytt 2006;1 Suppl 1:106

Rostad K; Mannelqvist M; Halvorsen OJ; Øyan AM; Bø TH; Olsen S; Haukaas SA; Hood L; Jonassen I; Akslen LA; Kalland KH
"ERG upregulation in relation to other transcription factors in prostate cancer"
NBS-nytt 2006;1 Suppl 1:72

Øyan AM; Ånensen N; Bø TH; Stordrange L; Jonassen I; Bruserud Ø; Kalland KH, Gjertsen BT
"The early gene expression signature of AML blasts during in vivo chemotherapy"
Int. J. Oncol. 18, suppl. 1: S65, 2006

Kalland KH; Rostad K, Mannelqvist M; Halvorsen OJ; Øyan AM; Bø TH; Olsen S; Haukaas SA; Lin B; Hood L; Jonassen I; Akslen LA
"Global gene expression analysis of transcription factors in prostate cancer and cell lines"
Int. J. Oncol.18, suppl. 1: S27, 2006

Forskerutdanning - dr.grad 911079:

# Kjemoresistens: Sammenligning av defekter i apoptoseveiene ved malignt melanom og brystkreft

Prosjektansvarlig: **Stian Knappskog** (stian.knappskog@mbi.uib.no), Helse Bergen HF
Prosjektet er tilknyttet Nasjonal strategi for kreftområdet i Nasjonal helseplan.

## Kjemoresistens, malignt melanom og brystkreft

**Målet med dette prosjektet er å kartlegge genetiske- og epigenetiske forandringer i apoptose- og cellesyklusregulatoriske "nettverk" og signalveier; noe som på en målrettet måte vil gi innsikt i mekanismene for kjemoresistens i ulike kreftformer.**

Resistens mot kjemoterapi er hovedårsak til terapisvikt ved brystkreft samt de fleste andre solide tumorformer. Metastatisk brystkreft, i likhet med spredning ved de fleste øvrige solide svulstformer, ansees med dagens terapimuligheter som inkurabel.

Vi har i dag lite kunnskap om årsakene til kjemoresistens in vivo. Vår gruppe har arbeidet med defekter i apoptose- og cellesykluskontrollgener som årsak til kjemoresistens, og har blant annet tidligere kunne vise at mutasjoner i p53 genet gir resistens både mot doxorubicin og mitomycin ved primær brystkreft. I prosjektet "Kjemoresistens: Defekter i apoptoseveiene ved malignt melanom og brystkreft" blir det fokusert på metastatisk brystkreft og malignt melanom; arbeidet er således en videreførelse av det gruppen tidligere har utført på primær brystkreft, og vil gi viktig informasjon om i hvilken grad defekter i apoptose-genene også spiller en viktig rolle for kjemoresistens ved metastatisk sykdom og ved kreft i et urelatert organ (malignt melanom). Selve de genetiske analysene blir gjort ved å amplifisere (PCR) og sekvensere de aktuelle genene, med RNA (cDNA) og genomisk DNA, isolert fra biopsimateriale, som templat, dette for å påvise eventuelle mutasjoner i tumorvev hos de ulike pasientene. I tillegg blir nedregulering av genekspresjon ved hypermetylering undersøkt vha. metyleringsspesifikke amplifiseringsreaksjoner (MSP), og "gentap" (LOH) blir undersøkt vha passende metodikk (mikrosatelitt- og VNTR-undersøkelser samt MLPA).

Så langt har vi funnet en rekke interessante defekter i gen som har sin funksjon i sentrale apoptose- og cellesyklusregulatoriske kaskader, inkludert velkjente tumorsupressorgen som p53, CHK2, CDKN2A m.fl. Dette tyder på at de samme apoptose-kaskadene som er sentrale for kjemoresistens i primær brystkreft, også er viktige for kjemoresistens i metastatisk brystkreft og malignt melanom.

I tillegg til å benytte det metastatiske biopsimaterialet til å studere genetiske mekanismer for kjemoresistens, blir det også gjort undersøkelser for å følge evt. genetiske forandringer i metastaser over tid. I det totale prøvematerialet er det, for flere pasienter, inkludert biopsier fra flere ulike tidspunkt i sykehistorien, og ved å sammenholde genetisk status i disse biopsiene vil man kunne få innblikk i hvordan metastatisk sykdom, genetisk, utvikler seg med tiden. Foreløpige resultater tyder på en variasjon i mutasjonsstatus / genetisk profil mellom ulike metastaser i samme pasient. Samtidig har vi gjort overraskende funn i form av variasjon i gendefekter også mellom metastaser til samme organ på samme tidspunkt. Dette funnet var uventet, og kan ha store implikasjoner for forståelsen av den metastatiske prosess. Vi har derfor lagt betydelig innsats og ressurser i dette delprosjekt. Dersom dette framstår som et generelt mønster vil våre funn gi unik informasjon om den klonale seleksjon som skjer i en primær tumor ved utsettelse av metastaser. De preliminære funn vi har på dette del-prosjektet tyder på at vi står overfor hittil ukjente mekanismer.

**2 vitenskapelige artikler er publisert i 2006:**

Knappskog S, Geisler J, Arnesen T, Lillehaug JR, Lønning PE
"A novel type of deletion in the CDKN2A gene identified in a melanoma-prone family."
Genes Chromosomes Cancer. 2006;45(12):1155-63
PMID: 17001621

Staalesen V, Knappskog S, Chrisanthar R, Nordgard SH, Løkkevik E, Anker G, Ostenstad B, Lundgren S, Risberg T, Mjaaland I, Gram IT, Kristensen VN, Børresen-Dale AL, Lillehaug JR, Lønning PE
"The novel p21 polymorphism p21G251A is associated with locally advanced breast cancer."
Clin Cancer Res. 2006;12(20 Pt 1):6000-4
PMID: 17062672

**1 forskningspublikasjoner i 2006:**

Berge EO, Knappskog S, Lillehaug JR, Lønning PE
"Functional characterisation of novel p53 mutants"
AACR Annual Meeting, Washington DC, 2006

Strategiske midler - sterke miljøer 911142:

# Senter for translasjonell forskning

Prosjektansvarlig: **James Lorens** (Jim.Lorens@ibmb.uib.no), Universitetet i Bergen

## Satsning innen translasjonell forskning

**Målet for store deler av den biomedisinske grunnforskning er å skape nye muligheter for forbedring av diagnostikk og behandling i humanmedisinen. Å få disse mulighetene fra laboratoriet forberedt frem til og deretter anvendt på eller for mennesket kalles translasjonell forskning.**

Biomedisinsk grunnforskning skaper i dag et stort spektrum av ulike ideer, konsepter, farmaka, teknologier som alle har det til felles at de må vise sin berettigelse i forhold til anvendelse på mennesket som enten mer effektive, mer sikre eller mindre kostbare enn de/det eksisterende alternativ. Å utnytte disse ulike nye mulighetene er translasjonell forsknings hovedoppgave.

Erfaringer fra mange internasjonale biomedisinske forskningsmiljøer viser at en tilrettelegging vil gi et helt annet innhold til forståelsen av og interessen for translasjonell forskning. Et planutvalg opprettettet i 2004 av direktørene for UiB og Helse Bergen skisserte en plan for satsning innen translasjonell forskning i Bergen. Dette arbeidet resulterte i opprettelsen av Bergen Translational Medical Research Consortium (TMRC) og utlysning av nye forskningsmidler til translasjonelle forskningsprosjekter i høsten 2005. Et hovedkrav til søknadene var at det måtte stå minst to personer bak prosjektet og at dette måtte være minimum en basalforsker og en kliniker. Et internasjonalt vitenskapelig råd med medlemmer fra Sverige, Sveits og USA ble opprettet og dette rådet behandlet søknadene. Etter en første siling av ble de beste søknadene invitert til å diskutere prosjektene sine med det vitenskapelige rådet. Denne muligheten til møte og diskusjon med rådet ble veldig godt mottatt av søkerne. Etter endt søknadsbehandling ble det besluttet å finansiere 4 prosjekter. Ett av disse var innen diabetesforskning, nærmere bestemt Pål R. Njølstad og Anders Molven og deres forskning på eksokrin pankreatisk dysfunksjon. Innen psykiatri ble samarbeidet mellom Clive Bramham, Vidar M. Steen og Kenneth Hugdahl og prosjektet "Translational Psychiatry" belønnet med forskningsmidler. I tillegg ble to kreftforskningsprosjekter gitt støtte. Det ene var et prosjekt innen brystkreftforskning, et samarbeid mellom Rolf Bjerkvig og Per Lønning, mens det andre var et samarbeid mellom Silke Appell og Hans Jørgen Aarstad innen kreftvaksinasjon. Alle de 4 prosjektene følges opp og rapporterer til det vitenskapelige rådet.

Høsten 2006 lyste TRMC for andre gang ut forskningsmidler til translasjonelle forskningsprosjekter. På ny behandlet det internasjonale vitenskapelige rådet de innkomne søknadene og besluttet så hvilke prosjekter som skulle gis støtte. Det vil etter planen bli lyst ut midler på nytt i 2007.

Denne translasjonelle satsningen er unik i måten den drives på. Den har fått frem gode prosjekter og det internasjonale vitenskapelige rådet har siden starten vært veldig fornøyde. Rådsmedlemmene har tatt ideen med seg hjem til egne institusjoner og anbefalt oppstart av lignende satsninger.

Forskerutdanning - postdoc 911183:

# Cytotoxic effects of myasthenia gravis patient sera

Prosjektansvarlig: **Steven Paul Luckman** (splu@helse-bergen.no), Universitetet i Bergen

**Myasthenia gravis (MG) is caused primarily by autoantibodies directed against the nicotinic acetlycholine receptor (AChR). In this study, we examined the effect of MG patient sera, of different autoantibody composition and disease severity, on primary human muscle cells in culture.**

Sera from myasthenia gravis patients induced changes in cell morphology from typical elongated cells to an irregular phenotype, the formation of inclusion bodies and intracellular vesicles, and a disordered arrangement of actin microfilaments. Sera from the most severely affected patients also caused a reduction in cell number, indicating a cytotoxic effect. The factor(s) responsible were of molecular weight greater than 100kDa, a size range that includes autoantibodies. Analysis of nuclear morphology did not indicate apoptotic cell death, the effects were not complement mediated, and were dose- and time-dependent.

Whilst MG is typically considered to affect skeletal muscles, there is circumstantial evidence indicating a cardiac involvement. Therefore cardiac cell lines are being utilised in order to examine any morphological changes resulting from exposure to MG patient sera. Intracellular Ca2+ measurements will also be taken, since a subset of MG patient sera contain antibodies to the ryanodine receptor (muscle Ca2+ release channel). Functional aspects are being examined using the beating heart cell line HL1. Future work may also involve perfusing beating rat hearts with MG sera using the Langendorf perfusion system. Sectioning of such hearts would also allow antibody binding to be examined.

Although MG is considered to be a "model" antibody mediated autoimmune disease, it is possible that non-IgG factors may also play a role, for example in seronegative MG, in which no pathogenic autoantibodies have been identified to date. Since matrix metalloproteinase 3 (MMP-3) is capable of degrading agrin, a key molecule in the formation and maintenance of the neuromuscular junction (i.e. AChR clustering), elisa assays have been performed on MG patient sera in order to observe the circulating MMP-3 levels. Elevated MMP-3 levels have been detected in a subset of both seropositive and seronegative MG patients. It is therefore possible that MMP-3 may contribute to the pathogenesis of MG.

These observations demonstrate direct morphological and cytotoxic effects of MG sera on human muscle cell cultures and may have important implications for the understanding of MG pathogenesis and for the assessment of the disease in individual patients.

**2 vitenskapelige artikler er publisert i 2006:**

Luckman SP, Skeie GO, Helgeland G, Gilhus NE
"Effects of myasthenia gravis patient sera on human myoblast cultures."
Acta Neurol Scand Suppl. 2006;183:28-32
PMID: 16637925

Luckman SP, Skeie GO, Helgeland G, Gilhus NE
"Morphological effects of myasthenia gravis patient sera on human muscle cells."
Muscle Nerve. 2006;33(1):93-103
PMID: 16228972

Forskningsprosjekt 911119:

# Identification of Genes behind inherited Dental Defects in Norwegian Families in Western Norway

Prosjektansvarlig: **Keijo Luukko** (keijo.luukko@biomed.uib.no), Universitetet i Bergen

**I Norge blir det hvert år født omkring 3000 barn som har mangler i utvikling av tenner og tannsett. Kunnskap om årsak til slike genetiske anomalier gir mulighet til videre analysering av genenes funksjon med dyremodeller og utvikle nye biologiske behandlingsmetoder til agenesi i fremtiden.**

I Norge blir det hvert år født omkring 3000 barn som har mangler i utvikling av tenner og tannsett, de utgjør en betydelig pasientgruppe på nasjonal basis. Hvis man utelukker visdomstenner, er frekvensen av tannmangel rapportert å være i størrelsesordenen 6-9 % i det permanente tannsett her i Norden. Frekvens til forsinket tannfrembrudd er mye lavere men ser ut å være vanlig i noen familier i på Vestlandet. Avhengig av omfang vil pasientene allerede som barn ha mange forskjellige kliniske problemer med et variert behov for langvarig og kostbar odontologisk behandling. Rehabilitering av slike tannsett omfatter forskjellige typer spesialistbehandling som kjeveortopedi, protetikk, kirurgi og implantatbehandling og som medfører ofte livslang oppfølging og revisjonsbehandling. Ettersom disse anomalier er genetisk betinget, vil flere i familien, ofte i generasjoner, være avhengig av til dels omfattende oral rehabilitering. Generelt vet en lite om gener som forårsaker mangel av tenner og forsinket tannfrembrudd uten andre utviklingsavvik hos menneske. Det foreligger ingen informasjon om molekylær bakgrunn for sterkt forsinket tann frambrudd eller mangelfull koordinering av tannutvikling og erupsjon som ikke er knyttet til syndrom.

Mål med prosjektet er å identifisere gener bak tannmangel og forsinket erupsjon i norske familier. I prosjektperioden er kartlegging av familier med avvik i tannutvikling og erupsjon, og innsamling av materiale videreført og utvidet. Registrering og kliniske analyser av pasientmaterialet ved kjeveortopedisk avdeling inngår i prosjektet. Genanalyser pågår og i en familie har en ved hjelp av ”linkage” analyser kunnet ekskludere tre kandidatgener som årsak til dental agenesi. Dette indikerer at det er andre gener som ligger bak utviklingsanomalien hos denne norske familien. Dette resultat er i linje med andre internasjonale undersøkelser. Parallelt er eksperimentelle analyser av de molekylære signalnettverk som regulerer tannorganets utvikling videreført.

**3 vitenskapelige artikler er publisert i 2006:**

Nie X, Luukko K, Kettunen P
"BMP signalling in craniofacial development."
Int J Dev Biol. 2006;50(6):511-21
PMID: 16741866

Nie X, Luukko K, Kettunen P
"FGF signalling in craniofacial development and developmental disorders."
Oral Dis. 2006;12(2):102-11
PMID: 16476029

Kettunen P, Nie X, Kvinnsland IH, Luukko K
"Histological development and dynamic expression of Bmp2-6 mRNAs in the embryonic and postnatal mouse cranial base."
Anat Rec A Discov Mol Cell Evol Biol. 2006;288(12):1250-8
PMID: 17066377

**1 forskningspublikasjoner i 2006:**

Kettunen P, Luukko K
"WNT and TGFß signaling regulate Sema3A in the tooth mesenchyme during pioneer dental axon pathfinding"
Keystone Symposia, Utah, USA

**1 doktorgrader er avlagt i 2006:**

Fjeld K
"The Wnt pathway : studies on Wnt signaling and regulation in the developing tooth"
Januar 2006, Hovedveileder: Päivi Kettunen

Forskerutdanning - dr.grad 911164:

# Anvendelse af mikromatriseteknologi ved psykomotorisk udviklingshæmning

Prosjektansvarlig: **Helle Lybæk** (hlyb@helse-bergen.no), Helse Bergen HF
Prosjektet er tilknyttet Nasjonal strategi for habilitering og rehabilitering i Nasjonal helseplan.

## På leting etter kromosomfeil ved hjelp av ny teknologi

**For å være i stand til å stille den riktige diagnosen er det viktig at man har gode diagnostiske metoder til rådighet. Dette prosjekt går ut på å utvikle en ny metode for kromosomundersøkelse, slik at det diagnostiske tilbud for pasienter med psykomotorisk utviklingshemning blir forbedret. Metoden baseres på ny teknologi med bruk av mikromatriser.**

Barn og voksne med psykomotorisk utviklingshemning utgjør ca. 2 % av vår befolkning, og som oftest skyldes utviklingshemningen en feil i pasientens kromosomer. En viktig del av den kliniske virksomheten ved Senter for medisinsk genetikk og molekylærmedisin, Haukeland Universitetssykehus (HUS), går ut på å undersøke kromosomene hos disse pasientene. Hvis vi er i stand til å finne den pågjeldende feil i pasientens kromosomer, kan vi dermed gi pasienten – eller de pårørende - en forklaring på hvorfor utviklingshemningen er oppstått.

På grunn av begrenset følsomhet ved de analysemetoder vi bruker i dag, er det dessverre ofte at kromosomfeilen som ligger til grunn for pasientens psykomotoriske utviklingshemning ikke blir funnet. Dette betyr at pr i dag er det kun ca. 40 % av disse pasienter som har fått en årsaksforklaring for utviklingshemningen. Det er derfor et stort behov for å utvikle nye og mer følsomme metoder for å undersøke kromosomene, slik at enda flere pasienter, og deres pårørende, kan få en forklaring på hvorfor utviklingshemningen er inntruffet.

På bakgrunn av dette ble doktorgradsprosjektet startet opp februar 2005 med følgende tittel: ”Anvendelse av mikromatriseteknologi ved psykomotorisk utviklingshemning”.

De metoder man normalt anvender til undersøkelse av kromosomene er mikroskopbasert, hvor følsomheten av metoden er begrenset av kromosomenes oppbygning. I de senere år er der imidlertid blitt lansert ny teknologi til undersøkelse av kromosomene som baserer seg på bruken av mikromatriser (også kalt DNA-chips), hvor begrensningen av kromosomenes oppbygning unngås. Bruken av mikromatriser gjør det mulig å undersøke kromosomene med forbedret følsomhet og man kan slik finne kromosomfeil som er betydelig mindre enn det man er i stand til å finne med de normalt anvendte metoder for kromosomundersøkelse. I doktorgradsprosjektet vil vi benytte oss av denne nye mikromatriseteknologien, og utvikle en ny kromosomundersøkelses metode (kalt array-CGH), hvor hovedformålet med prosjektet er å kunne tilby pasienter med psykomotorisk utviklingshemning et forbedret diagnostisk tilbud.

Siden starten av doktorgradsprosjektet har vi undersøkt nær 120 pasienter med psykomotorisk utviklingshemning ved hjelp av array-CGH metoden. Vi har i array-CGH metoden benyttet oss av mikromatriser med 1 megabases (Mb) følsomhet. Det vil si at vi ved hjelp av disse mikromatrisene kan finne kromosomfeil som har en størrelse ned til 1 Mb, i motsetning til dagens mikroskopbaserte undersøkelsesmetoder hvor kun kromosomfeil med en størrelse på ca 4-5 Mb kan oppdages. Resultatene fra studiet viser at vi ved hjelp av array-CGH metoden kan:

1. Finne nye kromosomfeil som vi ikke før har kunne oppdage ved hjelp av de diagnostiske metoder som brukes i dag.
2. Finne ekstra informasjon om tidligere funnet kromosomfeil.
3. Få bedre informasjon om den nøyaktige størrelsen på kromosomfeilen og den presise lokalisering hvor feilen er på kromosomet, hvilket har meget stor betydning når man ønsker å undersøke hvilke gener som befinner seg i det område hvor kromosomfeilen er.

Totalt har vi med array-CGH metoden fått kartlagt kromosomfeil hos 88 pasienter med psykomotorisk utviklingshemning.

Resultatene fra studiet viser at array-CGH metoden er et godt diagnostisk verktøy, og at metoden i fremtiden kan bli en viktig del av det diagnostiske tilbud ved Senter for medisinsk genetikk og molekylærmedisin (HUS), for diagnostisering av pasienter med psykomotorisk utviklingshemning.

**2 forskningspublikasjoner i 2006:**

Lybæk H, Meza-Zepeda L, Kresse SH, Myklebost O, Steen VM, Houge G
""Array-CGH as a complementary tool for detection and mapping of chromosomal imbalances in patients with delayed psychomotor development""
Abstrakt. 3rd Marie Curie Conference on arrayCGH and Molecular Cytogenetics (array-CGH-MC), Leuven (B), 13 - 16 September, 2006.

Lybæk H
""Usefulness of microarray technology for diagnostic purposes""
Abstrakt. 2nd ArrayCGH-MC workshop, Gent (B), 16 – 21 October 2006.

Forskerutdanning - dr.grad 911077:

# Overflatemarkører på tuberkelbasiller

Prosjektansvarlig: **Hiwa Malen** (hiwa.hamid@stud.uib.no), Universitetet i Bergen
Prosjektet er tilknyttet Kompetansesenter i sykehushygiene.

## Tuberkulose – en sykdom på fremmarsj

**Tuberkulose er en av de infeksjonssykdommene som krever flest liv i verden i dag med ca 3 millioner dødsofre hvert år. Hvis man skal bli i stand til å bekjempe denne infeksjonssykdommen må man øke forskningsinnsatsen. Man trenger bedre metoder til å forebygge gjennom vaksinering og å spore opp smittede og syke mennesker og gi disse god behandling.**

### Diagnose
En svært stor andel (1/3) av verdens befolkning er smittet med tuberkelbasiller. En liten andel av disse blir syke. Tuberkulosesmitte kan påvises ved tuberkulinprøving, mens de viktigste metodene til å påvise sykdom baseres på å påvise tuberkelbasiller i pasientprøver.

### Behandling
Behandlingen mot tuberkulose er svært omfattende og pasientene må ta flere forskjellige antibiotika i flere måneder. Hvis kuren ikke følges opp er det stor fare for at man utvikler tuberkelbasiller som er motstandsdyktige mot antibiotika.

### Forebygging
En av de mest brukte vaksinene i verden er BCG vaksinen mot tuberkulose. Selv om den har vært i bruk siden 1920-tallet har den ikke fått den betydningen man håpet for bekjempelsen av tuberkulose fordi BCG vaksinen ikke er så effektiv som man først trodde.

### Tuberkelbasillens arvemateriale
I 1998 ble et stort arbeide med å kartlegge tuberkelbasillens genom publisert. Denne informasjonen har hatt meget stor betydning for forskning på tuberkulose og har stor betydning for forståelsen av hvordan tuberkelbasiller forårsaker sykdom. Man har funnet mange nye arveegenskaper som ikke var kjent tidligere og som ikke er kjent i andre organismer. Man tror at mange av disse egenskapene er viktige i sykdomsprosessen. Kunnskapene om disse arveegenskapene kan benyttes til å lage nye metoder for å stille diagnosen tuberkulose, til å påvise smitte hos ellers friske mennesker, til å lage nye vaksiner og finne nye antibiotika som kan bedre behandlingen av tuberkulose.

### Overflateproteiner på tuberkelbasillen
På overflaten av tuberkelbasillene finnes det strukturer som basillene bruker for å etablere en effektiv infeksjon. Vi arbeider med slike strukturer fordi forståelsen av disse strukturene kan bidra til mer kunnskap om sykdomsforløpet ved tuberkulose og kanskje forklare hvorfor noen mennesker blir syke mens andre ikke blir syke, og forklare hvordan tuberkelbasillene går inn i et hvilestadium som kan vare i flere tiår før sykdommen bryter ut. Denne kunnskapen vil også kunne ha stor betydning for hvilke komponenter en ny vaksine skal bestå av. Noen av komponentene i tuberkelbasillene er livsviktige for basillenes overlevelse og basillene kan ikke klare seg uten den jobben disse komponentene utfører. Det er mot slike komponenter man ønsker å utvikle nye antibiotika.

### Proteomikk
I arvematerialet finnes det detaljert informasjon om hvordan et stort antall proteiner er bygget opp. Utfordringen er å finne disse proteinene. I de senere år har vi fått nye avanserte metoder til å påvise og identifisere proteiner. Forholdene ligger spesielt godt til rette for å gjøre dette i Bergen hvor vi har meget avansert teknisk utstyr ved proteomikksenteret (PROBE) ved Universitetet i Bergen. I prosjektet har vi nå påvist et stort antall nye proteiner som skilles ut fra basillene eller som sitter på overflaten. Vi arbeider med slike proteiner for å finne ut hvilken rolle de spiller i sykdomsutviklingen

og om disse proteinene kan utnyttes til å lage bedre diagnostiske metoder, bedre vaksiner mot tuberkulose og om de egner seg som mål for nye antibiotika.

**1 vitenskapelige artikler er publisert i 2006:**

Wiker HG, Mustafa T, Målen H, Riise AM
"Vaccine approaches to prevent tuberculosis."
Scand J Immunol. 2006;64(3):243-50
PMID: 16918693

**2 forskningspublikasjoner i 2006:**

Wiker HG, Målen H, Berven F, Fladmark K
"Late breaker: Revealing the secreted proteome of Mycobacterium tuberculosis H37Rv"
TB vaccines for the world 2006, Vienna 21 april 2006

Wiker HG
"Selected talk: Revealing the secreted proteome of Mycobacterium tuberculosis H37Rv"
National proteomics meeting 2006 bergen 7-8 aug 2006 Arr national proteomics platform (PROBE)

Forskningsprosjekt 911298:

# Therapeutic approaches for the correction of misfolding mutations

Prosjektansvarlig: **Aurora Martinez** (aurora.martinez@biomed.uib.no), Universitetet i Bergen

**Many inherited diseases are caused by the enhanced tendency of mutant proteins to misfold and to either undergo intracellular degradation or deleterious aggregation with plaque formation.**

For several of these diseases evidence has been accumulated that chemical or pharmacologic chaperones (pharmacoperones), which usually resemble natural ligands and rescue the misfolded proteins by stimulating their renaturation in vitro and in vivo, result in successful therapeutic intervention. Some of the mutations are associated, however, with a total absence of translated protein. In these instances alternative therapeutic approaches as enzyme replacement therapy appears to be promising. Enzyme forms to be considered for this purpose should have prolonged survival in vivo and reduced immunogeneicity. The main objective of this project is to further develop the pharmacoperone concept for the rescue of misfolding mutants of the aromatic amino acid hydroxylases and the optimization of enzyme forms for direct replacement therapy. This goal will be achieved through a translational methodological approach integrating biochemical, biophysical and computational techniques, as well as animal models. The results are expected to lead to a better understanding of the structure-function-stability relationships in selected enzymes, and to result in novel therapeutic approaches.

Since the start of the project and in collaboration with other member of the group we have obtained relevant results and competence in three areas:

1) By using a high-throughput (HTP) experimental approach with a Thermofluor® installed at the laboratory of Prof. Javier Sancho (Univ. Zaragoza, Spain), we have screened 1500 compounds from a Hitfinder compound library. Four compounds have been selected due to their binding and stabilization and rescue of phenylalanine hydroxylase mutants which are associated to phenylketonuria (PKU). We are also characterizing the effect of these compounds on the activity and expression of the enzyme in eukaryote cells (A293). Very positive results measured as 2-3-fold increase of specific activity and protein levels. Our collaborator at the University of Zurich (Prof. Beat Thöny, Univ. Zürich) is setting up the experiments with mice (enu1 and enu2) to test the in vivo viability of these compounds.

2) With respect to the virtual screening and computational structural biology the group, and notably Dr. Knut Teigen, has further developed competence for molecular dynamics simulations and molecular interaction fields, contributing to ligand-binding analysis and drug design in important biomedical systems (see following publications):


- Pey AL, Martinez A, Charubala R, Maitland DJ, Teigen K, Calvo A, Pfleiderer W, Wood JM & Schallreuter KU (2006)Specific interaction of the diastereomers 7(R) and 7(S)-tetrahydrobiopterin with phenylalanine hydroxylase - Implications for understanding primapterinuria and vitiligo. FASEB J. 20, 2130-2132
- Dao KK, Teigen K, Kopperud R, Hodneland E, Schwede F, Christensen AE, Martinez A & Døskeland SO (2006), Epac1 and PKA holoenzyme have similar cAMP affinity, but their cAMP domains have distinct structural features and cyclic nucleotide recognition. J. Biol. Chem. 281, 21500-21511.
- Teigen K, McKinney JA, Haavik J & Martínez, A. (2007), Selectivity and affinity determinants for ligand binding to the aromatic amino acid hydroxylases, Curr. Med. Chem. 14, 1-23.


3) In the subproject aimed to strategies directed towards enzyme replacement therapy we have initiated the studies on the functional, conformational and stability effect of the adhesion of tyrosine hydroxylase into gold-nanoparticles.

**3 vitenskapelige artikler er publisert i 2006:**

Dao KK, Teigen K, Kopperud R, Hodneland E, Schwede F, Christensen AE, Martinez A, Døskeland SO
"Epac1 and cAMP-dependent protein kinase holoenzyme have similar cAMP affinity,
but their cAMP domains have distinct structural features and cyclic nucleotide recognition."
J Biol Chem. 2006;281(30):21500-11
PMID: 16728394

Reigstad LJ, Martinez A, Varhaug JE, Lillehaug JR
"Nuclear localisation of endogenous SUMO-1-modified PDGF-C in human thyroid
tissue and cell lines."
Exp Cell Res. 2006;312(6):782-95
PMID: 16443219

Pey AL, Martinez A, Charubala R, Maitland DJ, Teigen K, Calvo A, Pfleiderer W, Wood JM, Schallreuter KU
"Specific interaction of the diastereomers 7(R)- and 7(S)-tetrahydrobiopterin
with phenylalanine hydroxylase: implications for understanding primapterinuria and vitiligo."
FASEB J. 2006;20(12):2130-2
PMID: 16935936

**1 forskningspublikasjoner i 2006:**

Pey AL and Martinez A
"The phenylalanine hydroxylase system"
In: PKU and BH4 – Advances in Phenylketonuria and Tetrahydrobiopterin (N. Blau, Editor), pp 67-91. SPS Verlagsgesellschaft mbH, Heilbronn.

Forskerutdanning - postdoc 911182:

# In vivo modeller for utvikling av ny leukemibehandling

Prosjektansvarlig: **Emmet McCormack** (emmet.mc.cormack@biomed.uib.no), Universitetet i Bergen

## In Vivo Imaging of AML

**Employing novel technology, researchers at the institute of internal medicine can accurately determine disease progression in animal models of GFP-AML, and anlayse therapeutic effect employing in vivo optical imaging**

The evaluation of new therapeutic strategies or novel compounds in animals and, in particular, human xenograft animal models of disease is the cornerstone of pharmaceutical and biomedical drug development. These models serve as critical translational tools between; in vitro hypothesis and clinical application. However, use of animal models, and especially models of leukaemia, is frustrated by disease states that cannot be quantified during disease progression. Additionally, disease development is not uniform in all animals and they exhibit differing disease latencies making it difficult to decide treatment point. Thus, to obtain statistically meaningful data in preclinical models scientists must use large numbers of animals in their research. This has both serious ethical and financial implications, and with more drug candidates failing early in clinical evaluation one must reflect on the accuracy of current preclinical evaluation.

Nevertheless, the development of genomic strategies whereby cancer cells can be encoded with fluorescent proteins (FP) such as; green fluorescent protein from the jellyfish, have enabled the development of systems which can detect the emitted light in living animals. By inoculating mice with these cells, one can illuminate the mice and detect FP fluorescence and accordingly, where the cells are and quantify tumour burden in each animal. Theoretically, these systems enable the development of more accurate disease models by permitting researchers to decide therapeutic intervention time on a per animal basis, and to follow therapeutic effect on the FP cell population. One of the major obstacles in employing these techniques, particularly with green fluorescent proteins (GFP) is that mouse tissue also fluoresces at the same wavelength as GFP, making it difficult to distinguish between GFP fluorescence and animal auto-fluorescence. We have developed a novel method to discriminate between GFP and auto-fluorescence based on the differing times that the fluorophores spend fluorescing (known as “fluorescence lifetime”). Using this method we have been able to accurately quantify GFP cell burden for the first time in animal models of acute myelogeneous leukaemia (AML). Additionally, by analysing the properties of GFPs fluorescence lifetime we have been able to determine depth of the GFP cells allowing us to examine the pathology of AML disease progression more accurately than possible previous. We also outlined the application of this technique to several different body compartments including the brain and lung.

Labeling potential drug candidates with fluorescent dyes also, allows tracking of the drugs in vivo, permitting evaluation of the drugs pharmaco-kinetics, -dynamics and compartmentalisation. Also, by using labeled proteins such as Annexin V-Cy5.5, which detects apoptotic cell death following therapeutic intervention, one can precisely determine the efficacy of a drugs therapeutic potential. Thus, we presented (SMI, 2006) that by treating such tumours with therapeutic drugs we could analyse apoptotic cell death and thus drug efficacy, in vivo. So by using these technologies one can obtain more statistically significant results, using considerably fewer animals in much shorter time periods, enabling more accurate preclinical development and faster decisions on potential therapeutic drugs. Further development of this project will focus on employing these novel strategies in drug development for AML.

**2 vitenskapelige artikler er publisert i 2006:**

Bruserud Ø, McCormack E, Gjertsen BT
"Immunotherapy in chronic lymphocytic leukemia."
Cancer Immunol Immunother. 2006;55(2):185-7
PMID: 16001162

Bruserud Ø, Tronstad KJ, McCormack E, Gjertsen BT
"Is targeted chemotherapy an alternative to immunotherapy in chronic lymphocytic leukemia?"
Cancer Immunol Immunother. 2006;55(2):221-8
PMID: 16034559

**7 forskningspublikasjoner i 2006:**

Mc Cormack E, Micklem D, Pinard LE, Gallant P, Belenkov A, Lorens J, Gjertsen BT
"Multimodality In Vivo Optical Imaging of Acute Myeloid Leukaemia (AML): Auto-Fluorescence De-Noising, Fluorophore Quantification and Localisation"
Young Investigator Award*, Society of Molecular Imaging, Hawaii, 2006. *Joint First Place.

Mc Cormack E, Micklem D, Pinard LE, Gallant P, Belenkov A, Lorens J, Gjertsen BT
"Multimodality In Vivo Optical Imaging of Acute Myeloid Leukaemia (AML): Auto-Fluorescence De-Noising, Fluorophore Quantification and Localisation"
Molecular Imaging. 2006; 5(3): 444

Mc Cormack E
"In Vivo Optical Imaging with eXplore Optix"
BCCR Solstrand, Bergen 2006

Mc Cormack E
"In Vivo Optical Imaging:Principles and Functional Imaging of Cancer"
Trinity College Dublin, Ireland 2006

Mc Cormack E
"In Vivo Optical Imaging with eXplore Optix"
University of Toronto, Canada 2006

Mc Cormack E
"In vivo optical imaging with eXplore Optix"
Advanced Technologies in Biomedical Imaging, Helsinki, 2006

Mc Cormack E
"In Vivo Imaging of Acute Myeloid Leukaemia (AML): Preclinical Screening and Development of molecular Therapeutics"
IGLD Symposium, Gottingen, Germany 2006

Forskningsprosjekt 911042:

# Steroid receptor coactivators - molecular regulation and clinical significance

Prosjektansvarlig: **Gunnar Mellgren** (gunnar.mellgren@med.uib.no), Universitetet i Bergen
Prosjektet er tilknyttet Nasjonal strategi for kreftområdet i Nasjonal helseplan.

## Steroidhormoner og genregulering

**Steroidhormoner påvirker aktiviteten til ulike gener og en rekke biologiske prosesser. Vi har kartlagt koblingen mellom reseptorer for steroidhormoner og ulike koregulatorproteiner, samt identifisert en ny mekanisme for regulering av en slik koregulator. Koregulatorproteinene kan ha stor betydningen for sykdommer som brystkreft og fedme**

Steroidhormoner som f.eks. kortisol, østrogen og testosteron er av livsviktig betydning for organismen. Prosjektet har fokusert på signalveier inne i cellen og hvordan steroidhormoner virker på gennivå. Steroidhormoner virker gjennom intracellulære hormonreseptorer. Vi har studert hvordan ulike proteiner påvirker aktiviteten til hormonreseptorer og derved uttrykket av ulike gener. Protein-protein interaksjon mellom hormonreseptorer og ulike koregulatorproteiner er karakterisert. Disse koregulatorene kan ha stor betydningen for sykdommer som fedme og brystkreft. Det er blant annet påvist høye koregulatornivåer i svulstvev som responderer på hormonbehandling. Dette er sykdommer med høy prevalens i den vestlige verden, og en ser en økende tendens til både fedme og hormon-relaterte kreftsykdommer i Norge. Vi har også identifisert en ny mekanisme for hormonell regulering av en slik koregulator. Denne reguleringen innebærer en styrt form for nedbrytning, såkalt ubiquitin-proteasom mediert degradering, en prosess som er involvert i en rekke forskjellige sykdommer. Dette er det første eksempelet på spesifikk hormonell kontroll av nivået til en koregulator. Vi studerer nå bl.a. hvilken betydning dette kan ha for aktiviteten til østrogen-avhengige gener i brystkreftceller. Det siste året har vi også kartlagt nye koblinger mellom koregulatorer og andre proteiner. Studiene tar utgangspunkt i molekylærbiologisk forskning og to kliniske problemstillinger; genregulering av betydning for endokrin behandling av brystkreft og i fettvev til pasienter med alvorlig overvekt.

**4 forskningspublikasjoner i 2006:**

Marit Bakke and Gunnar Mellgren
"NUCLEAR RECEPTORS IN ENDOCRINE FUNCTION AND DISEASE"
Årsmøtet, Norsk Selskap for Endokrinologi, 2006

Tuyen Hoang, Ingvild Fenne, Ernst Asbjørn Lien and Gunnar Mellgren
"ROLES OF cAMP RESPONSE ELEMENT BINDING PROTEIN (CREB) IN REGULATION OF GLUCOCORTICOID RECEPTOR INTERACTING PROTEIN 1 (GRIP1)"
Årsmøtet, Norsk Selskap for Endokrinologi, 2006

Ingvild S. Fenne, Tuyen Hoang and Gunnar Mellgren
"Endocrine regulation of the nuclear receptor coactivator GRIP1 through the cAMP-signalling pathway"
Årsmøtet, Norsk Selskap for Endokrinologi, 2006

Simon Dankel
"Role of cAMP/PKA in Regulation of GRIP1- and PGC1alfa-mediated coactivator of nuclear receptor HNF4alfa"
Master of Science degree, Institute of Medicine, University of Bergen

**1 forskningsbiobanker er tilknyttet prosjektet:**

ID: 392 (FHI Biobankregisteret)
"ADIPOGEN"
Ansvarlig institusjon: Helse Førde HF
Ansvarshavende: Dag Jone Fadnes
Etablert i 2003

Forskerutdanning - dr.grad 911167:

# Glucokinase - the glucose sensor

Prosjektansvarlig: **Janne Molnes** (janne.molnes@pedi.uib.no), Universitetet i Bergen
Prosjektet er tilknyttet Nasjonal strategi for diabetesområdet i Nasjonal helseplan.

## Glukokinase: en sentral regulator av insulinsekresjonen

**Enzymet glukokinase har en viktig funksjon i regulering av blodsukkernivået. Genfeil som ødelegger dette proteinet, kan derfor forårsake ulike former for arvelig diabetes. Ved hjelp av strukturelle og funksjonelle studier av glukokinase, håper vi å kaste nytt lys over de molekylære mekanismene for hvordan diabetes utvikles**

Glukokinase er, blant annet, uttrykt i betacellene i bukspyttkjertelen hvor kroppens insulinproduksjon finner sted. Utskillelse av insulin styres delvis av dette enzymet, som fungerer som en sensor som oppfatter glukosenivået i blodet (blodsukkeret). Ved forhøyede glukosenivåer frigis signaler som stimulerer til insulinutskillelse, ved lavt blodsukker skrus disse signalene av.

Ulike mutasjoner i genet som koder for glukokinase, gir sykdommer med endret blodsukkernivå som hovedsymptom. MODY2 er en arvelig, ikke-insulinavhengig form for diabetes med lett forhøyet blodsukker. Denne tilstanden er assosiert med redusert aktivitet av glukokinase, og skyldes en enkelt genfeil. I studier utført av MODY-forskningsgruppen ved Haukeland Universitetssykehus og Universitetet i Bergen er det vist at dobbeltmutasjoner i glukokinasegenet kan gi fullstendig tap av enzymaktivitet og forårsake alvorlig diabetes hos nyfødte barn (Njølstad et al, NEJM, 2001). På den andre siden kjenner man også til genfeil som resulterer i økt enzymaktivitet av glukokinase. Dette fører til kronisk utskillelse av insulin og vedvarende lavt blodsukker (hypoglykemi) allerede fra spedbarnsalder. Det finnes altså et spekter av sykdommer assosiert med ulike mutasjoner i GK, noe som understreker dette enzymets avgjørende rolle i glukosestoffskiftet. Glukokinase er derfor et attraktivt mål for farmakologisk kontroll av blodsukkeret. Syntetiske forbindelser som øker enzymaktiviteten er fremstilt og testes nå ut som potensielle nye medikamenter i behandling av diabetes.

Kjennskap til den tredimensjonale oppbyggingen av glukokinase har åpnet for spennende muligheter til å studere sammenhengen mellom struktur og funksjon av enzymet, spesielt i relasjon til de ovenfor nevnte sykdommene. I prosjektet karakteriserer vi både den normale formen av enzymet og utvalgte sykdomsmutasjoner med hensyn på biokjemiske egenskaper.

Vi har studert effekt av substratbinding og funnet at enzymets strukturelle respons på glukose er endret i mange mutante former av enzymet. Noen enzymvarianter mangler evne til å binde glukose. Andre binder substratet, men på grunn av strukturelle restriksjoner hemmes den påfølgende endringen i proteinets struktur fra en åpen, inaktiv til en lukket, aktiv form, som er viktig i reguleringen av enzymets funksjon. I begge tilfeller er enzymets evne til å omsette glukose svekket.

Vårt mål med disse studiene er å oppnå økt kunnskap omkring den molekylære reguleringen av glukokinase, noe som igjen kan gi en dypere forståelse av sykdomsmekanismene ved arvelige forstyrrelser i glukosestoffskiftet.

**1 vitenskapelige artikler er publisert i 2006:**

Sagen JV, Odili S, Bjørkhaug L, Zelent D, Buettger C, Kwagh J, Stanley C, Dahl-Jørgensen K, de Beaufort C, Bell GI, Han Y, Grimsby J, Taub R, Molven A, Søvik O, Njølstad PR, Matschinsky FM
"From clinicogenetic studies of maturity-onset diabetes of the young to unraveling complex mechanisms of glucokinase regulation."
Diabetes. 2006;55(6):1713-22
PMID: 16731834

**3 forskningspublikasjoner i 2006:**

Bjørkhaug L, Molnes J, Søvik O, Flatmark T& Njølstad PR
"Glucokinase – the glucose sensor in the pancreatic β-cell. Structure, modification and function; implications for diagnosis and treatment."
Abstract. Nordic Network in endocrinology and diabetes 2006.

Molnes J, Bjørkhaug L, Nordbø A-M, Molven A, Søvik O, Njølstad PR, Flatmark T
"Substrate-induced conformational transitions in wild-type and mutant forms of human pancreatic glucokinase"
Abstrakt. Genetics of Hyperglycemia, Helsingør, Danmark, 2006.

Bjørkhaug L, Sagen JV, Odili S, Zelent D, Buettger C, Kwagh J, Stanley C, Dahl-Jørgensen K, de Beaufort K, Bell G, Han Y, Grimsby J, Taub R, Molven A, Søvik O, Njølstad PR, Matschinsky FM
"Characterization of mutations in glucokinase reveals different mechanisms of enzyme regulation"
Abstrakt. Genetics of Hyperglycemia, Helsingør, Danmark, 2006.

Forskningsprosjekt 911044:

# Biomaterialer: Forskning og kvalitetskontroll

Prosjektansvarlig: **Anders Mølster** (anders.moelster@kir.uib.no), Universitetet i Bergen

**Biomaterialprosjektet startet med mekanisk karakterisering av frakturimplantater, og omfatter nå studier av allergiske og toksiske reaksjoner, nanovitenskap og biologiske aspekter som vevsintegrasjon og apoptose. Videre utvikling av en helt ny type protesestamme for hofteleddsproteser.**

*Utlekk av spormetaller fra frakturimplantater*. Vi har nylig avsluttet en større studie vedr nivå av spormetaller hos pasienter som får innsatt metallimplantater for å fiksere brudd i hoften. Vi ønsker å utnytte vår spesielle analytiske kompetanse til å belyse forhold i ben/implantat/sementkomplekset, samt avgivelse av metaller fra protesedeler og frakturimplantater. Det er inngått et samarbeid med Kysthospitalet i Hagevik v/ dr. med. Kari Indrekvam om dette prosjektet.

Visse sementtyper har etter oppfølging i leddproteseregisteret vist øket tendens til løsning. Dette kan ta opptil 10 år for å bli klinisk manifest, og dr. Markus Nottrott har nå undersøkt sementer med blant annet mekanisk testing under ulike betingelser, samt med pulset belasting, for om mulig å finne måter å avsløre svakhet i sementer i laboratoriet. Første artikkel er under revisjon i J. Biomedical Materials Research, de to neste under skriving.

*Utvikling av sementfri hofteprotese med ny innfestingsmetode*. Målet for dette prosjektet er å utvikle en protesestamme som gjør dette ved at protesestammen har en eller flere longitudinelle renner på hver side og der vev gror videre fra rennen/ene gjennom transverselle hull mellom renne/r på hver side av stammen. Dette forankrer protesestammen. Må protesen en gang tas ut borer man bort vevet i de longitudinelle rennene. Vevet i hullene mister da forankringen uten tap av benvevet omkring protesen som trengs til feste av en ny protese. Det er utført biomekaniske pilotforsøk, og dyrestudie er i gang. Etter fullført hofteoperasjon på Vivariet, UiB, står nå geitene oppstallet. "Klinisk" virker funksjonen av protesene utmerket. Forsøket er en del av cand. med. Knut Harboe, Stavanger Universitetssjukehus (SUS), sitt doktorgradsarbeid ved UiB. Hovedveileder for prosjektet er prof. Em. Einar Sudmann, som har lansert ideen for denne konstruksjonen.

*Cellerespons på nanopartikler fra titan*. Spørsmålet om hvorvidt titan nedbrytes ved frigjøring av partikler i nanoskala er nytt. Det er indikasjoner på at partiklene gir opphav til biologisk respons.

Hovedmålet er å belyse mulige biologiske reaksjoner ved nedbrytningsprodukter fra titan brukt som odontologisk og medisinsk materiale i cellekulturer. Det skal undersøkes apoptose og evt. allergiske reaksjonsindikatorer. Dr. odont. Mihaela Roxana Cimpan har egen søknad om postdoktorstipend på dette prosjektet. Samarbeidspartnere er prof. Said Elsayed (Laboratorium for klinisk biokjemi, HUS). Her er også en kasuistikk under utredning.

*Kvalitetskontroll – Kvalitetsvurdering.* En praktisk anvendelse av kunnskapen som er samlet innen feltet biomaterialer er å bistå helseforetaket (evt. andre også) med vurderinger i forbindelse med anskaffelser. Eksemplet med nikkelholdige kanyler belyser dette. Et typisk område for denne kvalitetskontrollfunksjonen er testing av fiksasjonsimplantater for frakturer. Vi har nylig avsluttet en slik test av en hydraulisk margnagle, og er i ferd med å rapportere resultatene for bruk ved tibiafrakturer. Slike tester er å betrakte som vitenskapelige studier, men vil også være langt mer nøyaktige enn de enkle testene som kreves for CE-godkjenning virke som kvalitetskontroll og veilidning ved innkjøp an (nytt) utstyr. Vårt neste prosjekt innenfor dette felt er fullført: Ulike fiksasjonsplater for håndleddbrudd er testet i en modell med humane preparater fra radius.utført med vår MTS-maskin. Dette er en del av overlege Yngvar Krukhaugs planlagte doktorarbeid, med prof. Leiv Hove som hovedveileder.

**1 vitenskapelige artikler er publisert i 2006:**

Høl PJ, Mølster A, Gjerdet NR, Bell K, Saetersdal C, Gjertsen JE
"Hip fracture implants increase serum metal levels."
Scand J Clin Lab Invest. 2006;66(8):705-16
PMID: 17101563

Strategiske midler - belønning NFR 911143:

# Pediatri (NFR-evaluering)

Prosjektansvarlig: **Pål Rasmus Njølstad** (Pal.Njolstad@pedi.uib.no), Helse Bergen/Universitetet i Bergen
Prosjektet er tilknyttet Nasjonal strategi for diabetesområdet i Nasjonal helseplan.

## Årsaker til og behandling av spedbarnsdiabetes

**Ved Barneklinikken er et viktig mål å kunne kombinere basalfaglig og klinisk forskning. Diabetesforskningsgruppen har vært med å kartlegge en ny årsak til nyfødtdiabetes, og funnet at denne typen kan behandles med tabletter i stedet for insulinsprøyter. Det viser er stor internasjonal behandlingsstudie.**

Diabetes er en folkesykdom med dramatisk økende forekomst. Sentralt i prosessen som leder til diabetes, er en svikt i de såkalte betacellene i bukspyttkjertelen. Det er disse cellene som produserer insulin. De inneholder proteinet Kir6.2 som har som oppgave å måle hvor mye energi det er i cellene. Når man nettopp har spist, er energitilgangen god, og da sender Kir6.2 et signal videre for at insulin skal bli skilt ut i blodet.

Vel 20 barn med nyfødtdiabetes der årsaken var ukjent ble opprinnelig studert. Spedbarnsdiabetes er en sjelden tilstand, slik at internasjonale kontakter og samarbeid var nødvendig. Omtrent halvparten viste seg å ha mutasjoner i Kir6.2. Barna hadde litt lavere fødselsvekt enn vanlig. De fikk diabetes før seks måneders alder og var blitt oppfattet å være helt avhengige av daglige insulinsprøyter. I de fleste tilfellene var foreldrene friske og genfeilen nyoppstått. Leger bør derfor tenke på en mulig genetisk forklaring på diabetes som oppstår i første leveår, selv om det ikke er diabetes hos andre i familiene.

Mutasjonen førte til at Kir6.2 ikke funksjonerte som det skulle. Proteinet hadde mistet evnen til å varsle cellen når energitilgangen var god. Signalet videre og dermed insulinutskillelsen stoppet opp, og konsekvensen var diabetes. I den første studien (New England Journal of Medicine i 2004) ble det gjort funn som tydet på at effekten av genfeilen hos pasientene kunne oppheves med legemiddelet sulfonylurea. Det ble i neste studie gjort et behandlingsforsøk. Først ble en pasient fra Bergen testet. Det ble raskt klart at det var mulig å gjenopprette insulinproduksjonen hos henne, og en internasjonal behandlingsprotokoll ble igangsatt. Flere barn kunne erstatte insulinsprøytene med tabletter. Blodprøver viste at kontrollen over blodsukkeret faktisk var minst like god som før. Dette har stor praktisk betydning for barna og familiene deres siden se slipper hyppige insulinsprøyter. Det å påvise den genetiske defekten kan således ha stor betydning for behandlingen av diabetes som oppstår i første leveår. Diabetesforskningsgruppen var med å lede en stor internasjonal behandlingsstudie som i 2006 publiserte resultatene i NEJM. Artikkelen viste at de aller fleste barn med mutasjon i Kir6.2 kan bytte sprøytene med sulfonylurea-tabletter. Like viktig er det at den metabolske kontrollen viste seg å bli bedre med tablettbehandling. Det var nærmest ingen bivirkninger av behandlingen.

**4 vitenskapelige artikler er publisert i 2006:**

Hathout E, Mace J, Bell GI, Njølstad PR
"Treatment of hyperglycemia in a 7-year-old child diagnosed with neonatal diabetes."
Diabetes Care. 2006;29(6):1458
PMID: 16732049

Mackay DJ, Boonen SE, Clayton-Smith J, Goodship J, Hahnemann JM, Kant SG, Njølstad PR, Robin NH, Robinson DO, Siebert R, Shield JP, White HE, Temple IK
"A maternal hypomethylation syndrome presenting as transient neonatal diabetes mellitus."
Hum Genet. 2006;120(2):262-9
PMID: 16816970

Pearson ER, Flechtner I, Njølstad PR, Malecki MT, Flanagan SE, Larkin B, Ashcroft FM, Klimes I, Codner E, Iotova V, Slingerland AS, Shield J, Robert JJ, Holst JJ, Clark PM, Ellard S, Søvik O, Polak M, Hattersley AT, Neonatal Diabetes International Collaborative Group

"Switching from insulin to oral sulfonylureas in patients with diabetes due to Kir6.2 mutations."
N Engl J Med. 2006;355(5):467-77
PMID: 16885550

Proks P, Girard C, Bævre H, Njølstad PR, Ashcroft FM
"Functional Effects of Mutations at F35 in the NH2-terminus of Kir6.2 (KCNJ11), Causing Neonatal Diabetes, and Response to Sulfonylurea Therapy."
Diabetes. 2006;55(6):1731-1737
PMID: 16731836

**1 doktorgrader er avlagt i 2006:**

Ræder H
"Novel monogenic causes of diabetes and pancreatic exocrine dysfunction"
Oktober 2006
Hovedveileder: Pål R. Njølstad

Forskningsprosjekt 911008:

# Functional genomics and diabetes in Norway

Prosjektansvarlig: **Pål Rasmus Njølstad** (pal.njolstad@uib.no), Universitetet i Bergen
Prosjektet er tilknyttet Nasjonal strategi for diabetesområdet i Nasjonal helseplan.

## Funksjonell genomikk og diabetes i Norge

**Sentralt for MODY-gruppens forskning er å ta utgangspunkt i pasienter med diabetes og å bringe kunnskap fra kliniske og eksperimentelle analyser tilbake til pasienten igjen for målrettet utredning og behandling.**

Diabetes har dramatisk økende hyppighet og betyr derfor stadig mer for befolkningens helse. Genetiske faktorer er viktige for hvorfor og hvordan diabetes utvikles, men kunnskapen om disse er fortsatt mangelfull. Maturity-onset diabetes of the young (MODY) er en arvelig diabetestype med redusert insulinutskillelse. Studier av MODY er viktige for presis diagnose, behandling og prognose, og fordi MODY er en modell for folkesykdommen type 2 diabetes.

Målene for våre molekylære og epidemiologiske studier i et familie- og populasjonsbasert perspektiv er å fastslå forekomsten av MODY ved å bruke Norsk MODY-register og HUNT-studien fra Nord-Trøndelag, å finne nye diabetesgener, å undersøke om vanlige varianter i MODY-gener kan føre til en økt risiko for type 2 diabetes, og å undersøke funksjonelle aspekter av MODY-genvarianter for å finne mekanismer som kan forbedre diagnostikk og dermed behandling.

Forskningsgruppen har etablert samarbeid med leger ved regionale sykehus, NTNU i Trondheim, Ullevål-Aker Diabetesforskningssenter, FUGE-plattformene CIGENE, HUNT, PROBE og MIC samt forskningsgrupper i Chicago, Philadelphia, Exeter, København og Boston.

Med utgangspunkt i MODY-registeret, har vi studert forekomst av mutasjoner i ulike MODY-gener i Norge. Gendefektene er også undersøkt ved funksjonelle analyser som ofte kunne forklare hvordan den normale funksjonen til genproduktene var forstyrret. Studiene inngår i tre doktorgrader (Bjørkhaug 2003; Sagen 2005, Ræder 2006) og inkluderer publikasjoner i kvalitetstidsskrifter som JCEM, Human Molecular Genetics, Diabetes, New England Journal of Medicine og Nature Genetics. Registeret har også vært et redskap for at vi i samarbeid med forskere i utlandet har funnet en helt ny årsak til at nyfødte kan få diabetes. Ved testing av barn med tilsynelatende insulinkrevende diabetes viste det seg at cellene som produserer insulin kunne la seg stimulere med tabletter i stedet for insulinsprøyter, noe som er av vitenskapelig og praktisk betydning. Vi var i 2006 med på en oppfølgingsstudie med vel 50 slike tilfeller fra hele verden. Vi kunne slå fast at pasientene kan bruke sulfonylureatabeltter i stedet for insulin og dette gir bedret metabolsk kontroll. Resultatene ble publisert i august NEJM med Njølstad som delt 1. forfatter, og ble profilert bla på TV2.

Ved en systematisk undersøkelse av hele arvematerialet til en stor familie fra Bergensregionen med MODY-diabetes, har vi nylig funnet et nytt diabetesgen. Det er utført detaljerte kliniske, genetiske og fysiologiske studier av denne familien, og funnene kaster nytt lys over forholdet mellom ulike celler med ulike funksjoner i bukspyttkjertelen. Den nye diabetestypen har fått navnet MODY8 og resultatene publisert som en artikkel i Nature Genetics i januar 2006. Vi undersøker nå hvordan diabetes kan oppstå på grunn av denne genfeilen. Samarbeid om funksjonelle studier av normalt og mutert genprodukt er initiert med forskere ved Harvard Medical School i Boston, hvor to fra gruppen (Njølstad, Ræder) hadde forskningsopphold i 2004-2005, og en til (Vesterhus) vil være i 2007. Vi har etablert to dyremodeller. Studiene kan ha betydning for forståelsen av mekanismene bak utvikling av både type 1 og type 2 diabetes.

Sentralt for MODY-gruppens forskning er således å ta utgangspunkt i pasienter med diabetes og å bringe kunnskap fra kliniske og eksperimentelle analyser, som inkluderer molekylærgenetikk, funksjonell proteomikk og transgene mus, tilbake til sykehussengen igjen for målrettet utredning og behandling (translasjonsforskning).

**9 vitenskapelige artikler er publisert i 2006:**

Mackay DJ, Boonen SE, Clayton-Smith J, Goodship J, Hahnemann JM, Kant SG, Njølstad PR, Robin NH, Robinson DO, Siebert R, Shield JP, White HE, Temple IK
"A maternal hypomethylation syndrome presenting as transient neonatal diabetes mellitus."
Hum Genet. 2006;120(2):262-9
PMID: 16816970

Bjørnvold M, Amundsen SS, Stene LC, Joner G, Dahl-Jørgensen K, Njølstad PR, Ek J, Ascher H, Gudjònsdòttir AH, Lie BA, Skinningsrud B, Akselsen HE, Rønningen KS, Sollid LM, Undlien DE
"FOXP3 polymorphisms in type 1 diabetes and coeliac disease."
J Autoimmun. 2006;27(2):140-4
PMID: 16996248

Pearson ER, Flechtner I, Njølstad PR, Malecki MT, Flanagan SE, Larkin B, Ashcroft FM, Klimes I, Codner E, Iotova V, Slingerland AS, Shield J, Robert JJ, Holst JJ, Clark PM, Ellard S, Søvik O, Polak M, Hattersley AT, Neonatal Diabetes International Collaborative Group
"Switching from insulin to oral sulfonylureas in patients with diabetes due to Kir6.2 mutations."
N Engl J Med. 2006;355(5):467-77
PMID: 16885550

Hathout E, Mace J, Bell GI, Njølstad PR
"Treatment of hyperglycemia in a 7-year-old child diagnosed with neonatal diabetes."
Diabetes Care. 2006;29(6):1458
PMID: 16732049

Proks P, Girard C, Bævre H, Njølstad PR, Ashcroft FM
"Functional Effects of Mutations at F35 in the NH2-terminus of Kir6.2 (KCNJ11), Causing Neonatal Diabetes, and Response to Sulfonylurea Therapy."
Diabetes. 2006;55(6):1731-1737
PMID: 16731836

Sagen JV, Odili S, Bjørkhaug L, Zelent D, Buettger C, Kwagh J, Stanley C, Dahl-Jørgensen K, de Beaufort C, Bell GI, Han Y, Grimsby J, Taub R, Molven A, Søvik O, Njølstad PR, Matschinsky FM
"From clinicogenetic studies of maturity-onset diabetes of the young to unraveling complex mechanisms of glucokinase regulation."
Diabetes. 2006;55(6):1713-22
PMID: 16731834

Hattersley A, Bruining J, Shield J, Njolstad P, Donaghue K, International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes
"ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2006-2007. The diagnosis and management of monogenic diabetes in children."
Pediatr Diabetes. 2006;7(6):352-60
PMID: 17212604

Ræder H, Bjørkhaug L, Johansson S, Mangseth K, Sagen JV, Hunting A, Følling I, Johansen O, Bjørgaas M, Paus PN, Søvik O, Molven A, Njølstad PR
"A Hepatocyte Nuclear Factor-4{alpha} Gene (HNF4A) P2 Promoter Haplotype Linked With Late-Onset Diabetes: Studies of HNF4A Variants in the Norwegian MODY Registry."
Diabetes. 2006;55(6):1899-1903
PMID: 16731861

Raeder H, Johansson S, Holm PI, Haldorsen IS, Mas E, Sbarra V, Nermoen I, Eide SA, Grevle L, Bjørkhaug L, Sagen JV, Aksnes L, Søvik O, Lombardo D, Molven A, Njølstad PR
"Mutations in the CEL VNTR cause a syndrome of diabetes and pancreatic exocrine dysfunction."
Nat Genet. 2006;38(1):54-62
PMID: 16369531

**1 forskningspublikasjoner i 2006:**

Ræder H, Njølstad PR.
"Ny type diabetes."
Diabetesforum 2006; 1: 21.

**1 doktorgrader er avlagt i 2006:**

Ræder H
"Novel monogenic causes of diabetes and pancreatic exocrine dysfunction"
Oktober 2006
Hovedveileder: Pål R. Njølstad

**2 forskningsbiobanker er tilknyttet prosjektet:**

ID: 589 (FHI Biobankregisteret)
"MOLEKYLÆRGENETISKE OG EPIDEMIOLOGISKE UNDERSØKELSER AV MODY-DIABETESRELATERTE GENER"
Ansvarlig institusjon: Universitetet i Bergen
Ansvarshavende: Njølstad PR.
Etablert i 1997

ID: 845 (FHI Biobankregisteret)
"Bukspyttkjertelfunksjon hos pasienter med diabetes."
Ansvarlig institusjon: Helse Bergen HF
Ansvarshavende: Njølstad PR.
Etablert i 2004

Strategiske midler - belønning NFR 911246:

# Fagområdet ØHN - (god ekstern evaluering)

Prosjektansvarlig: **Jan Olofsson** (Jan.olofsson@helse-bergen.no), Helse Bergen HF

## Belønningsmidler for fremragende forskning ved ØNH-avdelingen (NFR)

**NFRs eksterne forskningsevaluering gav Øre-nese-halsavdelingen en meget god vurdering. Forskningen, spesielt innen tumorimmunologi ble spesielt framhevet. Vi ble bedømt til å ha et internasjonalt konkurransemessig forskningsprogram og en realistisk framtidsplanlegging.**

Øre-nese-halsavdelingen fikk pga. NFRs eksterne evaluering midler for 2005. En del av disse midler ble overført til 2006. Styrken i avdelingen har vært symbiosen mellom klinikk og universitetsside med en sjef for begge enheter. Her har de sammenlagte ressursene kunnet utnyttes maksimalt. Vi har hatt et meget godt samarbeid med FFS og med Broegelmanns forskningslaboratorium. Dessverre er mange av de universitetsansatte bundet opp med undervisningsaktivitet med nå 4 kull studenter pr. år. Forskningsaktiviteten har spesielt vært fokusert på head & neck onkologi og cancerimmunologi med 2 stipendiater (Kenneth Kross, klar med sin avhandling 2007, og Carla Olsnes) og en postdoc (John-Helge Heimdal - 50 %) som er involvert i dette med Hans Jørgen Aarstad som leder. Vi har og en sykepleier ansatt som stipendiat (Anne Kari Aarstad, klar med sin avhandling 2007) hva gjelder livskvalitetsundersøkelser på pasienter som behandles og er behandlet for cancer innen hals-hoderegionen.

I tillegg til dette har vi et internasjonalt samarbeid med Poznan i Polen, der vi har hatt besøk av 2 leger i varierende tidsrom som har utført immunohistokjemiske undersøkelser på oralcancer og larynxcancer med korrelasjon til metastasering til halsens lymfeknuter og prognose. Disse undersøkelser er gjort på Felles Forskningssenter der vi har moderne utstyr for denne type målinger.

En annen del av vår virksomhet er fokusert på mucosal immunologisk forskning sammen med Roland Jonsson på Broegelmanns forskningslaboratorium og Åke Davidsson fra Örebro. Vi har her en stipendiat (Jens-Christian Eriksson, klar med sin avhandling 2007) som er involvert i dette, liksom en øre-nese-halslege fra Oslo, Arild Danielsen, som har levert inn sin avhandling.

I tillegg til dette har vi et Nasjonalt kompetansesenter for vestibulære sykdommer som har avgitt en separat rapport.

Tumores på hørselsnerven (acusticusnevrinom) og kirurgi på det indre øret og skallebasis er også en multiregional funksjon ved ØNH-avdelingen og som koordineres av professor Per Møller. Her finnes et godt samarbeid med Nevrokirurgisk avdeling (Erling Myrseth og Paal-Henning Pedersen) og med nevroradiologene (Jostein Kråkenes). Erling Myrseth holder på med en avhandling når det gjelder livskvalitetsundersøkelser etter behandling av acusticusnevrinom kirurgisk/translabyrintært, dvs. gjennom øret eller via bakre skallegrop eller med gammakniv. Professor Per Møller er her involvert som delveileder.

Vi har i 2006 lagt grunn for oppstart av nyfødtscreening våren 2007 ifølge departemental beslutning. Vi har utarbeidet retningslinjer hva gjelder morbus Menierebehandling i samarbeid med Hørselshemmedes Landsforbund. Vi har startet opp med rehabilitering av pasienter med svimmelhet og siden våren 2006 har vi en ansatt fysioterapeut for dette. Vi har høsten 2006 fått beskjed om at vi får helse- og rehabiliteringsmidler 2007 for audiopedagog og lege for utarbeiding av retningslinjer for diagnostikk og behandling av pasienter med Morbus Meniere.

**10 vitenskapelige artikler er publisert i 2006:**

Aarstad HJ, Aarstad AK, Lybak S, Monge O, Haugen DF, Olofsson J
"The amount of treatment versus quality of life in patients formerly treated for head and neck squamous cell carcinomas."

Eur Arch Otorhinolaryngol. 2006;263(1):9-15
PMID: 16205902

Myrseth E, Møller P, Wentzel-Larsen T, Goplen F, Lund-Johansen M
"Untreated vestibular schwannomas: vertigo is a powerful predictor for health-related quality of life."
Neurosurgery. 2006;59(1):67-76; discussion 67-76
PMID: 16823302

Dysvik B, Vasstrand EN, Løvlie R, Elgindi OA, Kross KW, Aarstad HJ, Johannessen AC, Jonassen I, Ibrahim SO
"Gene expression profiles of head and neck carcinomas from Sudanese and Norwegian patients reveal common biological pathways regardless of race and lifestyle."
Clin Cancer Res. 2006;12(4):1109-20
PMID: 16489063

Danielsen A, Olofsson J
"Endoscopic endonasal sinus surgery: a review of 18 years of practice and long-term follow-up."
Eur Arch Otorhinolaryngol. 2006;263(12):1087-98
PMID: 16937113

Heimdal JH, Roksund OD, Halvorsen T, Skadberg BT, Olofsson J
"Continuous laryngoscopy exercise test: a method for visualizing laryngeal dysfunction during exercise."
Laryngoscope. 2006;116(1):52-7
PMID: 16481809

Thangarajh M, Masterman T, Helgeland L, Rot U, Jonsson MV, Eide GE, Pirskanen R, Hillert J, Jonsson R
"The thymus is a source of B-cell-survival factors-APRIL and BAFF-in myasthenia gravis."
J Neuroimmunol. 2006;178(1-2):161-6
PMID: 16820216

Voltersvik P, Bostad L, Dyrhol-Riise AM, Eide GE, Røsok BI, Olofsson J, Asjö B
"Cystatin A and HIV-1 p24 antigen expression in tonsillar lymphoid follicles during HIV-1 infection and during highly active antiretroviral therapy."
J Acquir Immune Defic Syndr. 2006;41(3):277-84
PMID: 16540928

Tornes K
"[Mouth--odontology or medicine?]"
Tidsskr Nor Laegeforen. 2006;126(9):1194
PMID: 16670738

Danielsen A, Tynning T, Brokstad KA, Olofsson J, Davidsson A
"Interleukin 5, IL6, IL12, IFN-gamma, RANTES and Fractalkine in human nasal polyps, turbinate mucosa and serum."
Eur Arch Otorhinolaryngol. 2006;263(3):282-9
PMID: 16456693

Ganzer U, Olofsson J, Werner J
"Case reports: a more selective and restrictive attitude."
Eur Arch Otorhinolaryngol. 2006;263(2):91
PMID: 16344998

**4 forskningspublikasjoner i 2006:**

Møller, P
"Stapedectomy versus Stapedotomy"
Adv Otorhinolaryngol, Basel, 2006, vol. 65, 1-5

Kross K, Heimdal JH, Olsnes C, Olofsson J, Aarstad HJ
"IL-6 production from monocyte is correlated with worsened survival in head and neck squamous cell carcinomas"
Clinical Otolaryngology, 31:470-481, 2006

Aarstad AK, Aarstad HJ, Olofsson J
"Drinking to cope, alcohol and cigarette use, and quality of life in successfully treated HNSCC patients"
Clinical Otolaryngology, 31:470-481, 2006

Olsnes C, Aarstad HJ
"HNSCC derived spheroids increase lyophilised S. pyogenes (OK-432) activation of human monocytes in vitro"
Clinical Otolaryngology, 31:470-481, 2006

Forskningsprosjekt 911225:

# Differensieringsinduserende terapi ved AML

Prosjektansvarlig: **Anita Ryningen** (anita.ryningen@mbi.uib.no), Universitetet i Bergen
Prosjektet er tilknyttet Nasjonal strategi for kreftområdet i Nasjonal helseplan.

---

**Vi undersøker klinisk og eksperimentelt hvordan modning kan induseres i myeloide leukemiske celler, og hvordan dette påvirker disse cellenes vekst og overlevelsesevne. Målet er klinisk utprøving av en ny type medikamenter som induserer til modning av leukemicellene hos pasienter med akutt myelogen leukemi (AML).**

AML er en svært aggressiv sykdom der gjennomsnittlig overlevelse uten intensiv cellegiftbehandling kun er 3-4 måneder. Selv med den mest intensive behandlingen som bare kan gis til yngre pasienter under 60 år, er det bare 40-50% av pasientene som blir friske. Gjennomsnittsalderen for disse pasientene er 60-65 år; det er med andre ord et stort behov for nye effektive behandlingsformer som samtidig har akseptable bivirkninger også for de eldre pasientene. Behandling som har til mål å modne (differensiere) leukemicellene blir i dag benyttet ved den relativt sjeldne varianten akutt promyelocytt-leukemi, men slik behandling blir ikke benyttet rutinemessig ved de andre formene for AML. Nyere studier indikerer likevel at slik behandling kan komme til nytte i framtidig behandling. Det aktuelle prosjektet har derfor to delprosjekter:

(1) en klinisk studie der man prøver differensieringsinduserende behandling hos pasienter med AML, der vi benytter en kombinasjon av all-trans retinoic acid (ATRA, benyttet i dagens behandling av akutt promyelocyttleukemi), valproinsyre og theophyllamin. 21 pasienter er inkludert, og vi har karakterisert effekten av denne behandlingen på leukemicellene.

(2) en eksperimentell in vitro studie der man detaljkarakteriserer AML celler som har blitt eksponert for flere differensieringsinduserende histon deacetylase inhibitorer (HDACi) alene eller sammen med andre modulerende substanser. Grunnet de små mengdene prøvemateriale vi har til rådighet fra biobank, er det etablert metoder for måling av acetylering av histoner, diverse transkripsjonsfaktorer og ulike cellulære signalmolekyler som påvirkes av denne behandlingen med flow cytometri. Vi har videre standardisert og etablert metode for å analysere nivå av sirkulerende retikulerte plater for bruk av denne metoden hos pasienter med cytostatikaindusert cytopeni.

**7 vitenskapelige artikler er publisert i 2006:**

Ryningen A, Ersvaer E, Øyan AM, Kalland KH, Vintermyr OK, Gjertsen BT, Bruserud Ø
"Stress-induced in vitro apoptosis of native human acute myelogenous leukemia (AML) cells shows a wide variation between patients and is associated with low BCL-2:Bax ratio and low levels of heat shock protein 70 and 90."
Leuk Res. 2006;30(12):1531-40
PMID: 16600371

Stapnes C, Ryningen A, Gjertsen BT, Bruserud Ø
"Treatment with valproic acid, all-trans retinoic acid (ATRA) and theophyllamine for 9 days caused a persistent increase in peripheral blood platelet counts for a patient with acute myelogenous leukemia."
Acta Oncol. 2006;45(3):346-9
PMID: 16644583

Anensen N, Skavland J, Stapnes C, Ryningen A, Børresen-Dale AL, Gjertsen BT, Bruserud Ø
"Acute myelogenous leukemia in a patient with Li-Fraumeni syndrome treated with valproic acid, theophyllamine and all-trans retinoic acid: a case report."
Leukemia. 2006;20(4):734-6
PMID: 16437140

Hatfield K, Ryningen A, Corbascio M, Bruserud O
"Microvascular endothelial cells increase proliferation and inhibit apoptosis of native human acute myelogenous leukemia blasts."
Int J Cancer. 2006;119(10):2313-21

PMID: 16921487

Ryningen A, Apelseth T, Hausken T, Bruserud Ø
"Reticulated platelets are increased in chronic myeloproliferative disorders,
pure erythrocytosis, reactive thrombocytosis and prior to hematopoietic reconstitution after intensive
chemotherapy."
Platelets. 2006;17(5):296-302
PMID: 16928601

Olsnes AM, Motorin D, Ryningen A, Zaritskey AY, Bruserud Ø
"T lymphocyte chemotactic chemokines in acute myelogenous leukemia (AML): local
release by native human AML blasts and systemic levels of CXCL10 (IP-10), CCL5 (RANTES) and CCL17 (TARC)."
Cancer Immunol Immunother. 2006;55(7):830-40
PMID: 16267679

Bruserud Ø, Stapnes C, Tronstad KJ, Ryningen A, Anensen N, Gjertsen BT
"Protein lysine acetylation in normal and leukaemic haematopoiesis: HDACs as
possible therapeutic targets in adult AML."
Expert Opin Ther Targets. 2006;10(1):51-68
PMID: 16441228

**1 forskningsbiobanker er tilknyttet prosjektet:**

ID: 1372 (FHI Biobankregisteret)
"Biologisk materiale fra pasientar med akutt leukemi"
Ansvarlig institusjon: Helse Bergen HF
Ansvarshavende: Bruserud Ø
Etablert i Ukjent

Forskerutdanning - dr.grad 911266:

# Lipogenic effects of psychopharamacological drugs

Prosjektansvarlig: **Maria Barøy Ræder** (maria.rader@pedi.uib.no), Universitetet i Bergen

## Antidepressive medikamenter påvirker kroppens fettproduksjon.

**Lykkepiller og annen medikamentell behandling brukt ved depressive tilstander virker på fettomsetningen i nervecellene, men samtidig også uheldig på fettomsetningen i andre vev slik at dette kan disponere for hjerte-kar sykdom. Dette ble nylig vist i en doktorgrad utført med støtte fra Helse Vest.**

Medikamenter som brukes i behandlingen av depresjon er i hyppig og økende bruk i Norge. Denne økningen har særlig kommet etter at en ny medikamentgruppe mot depresjon ble introdusert, de såkalte SSRI-medikamentene (”lykkepiller”). Avhandlingen handler om medisiner brukt ved depresjon og hvordan disse påvirker fettproduksjonen i kroppen, både på et klinisk- og på et molekylært plan.

På det kliniske planet benyttet Ræder data fra Helseundersøkelsen i Hordaland (HUSK) og viste at pasienter som brukte SSRI-medikamenter oftere hadde økt risiko for hjerte-karsykdom. Særlig viktig var det at personer som brukte antidepressive legemidler hadde høyere forekomst av de disponerende risikofaktorene overvekt og forhøyete kolesterolverdier. Tidligere har man vist at antipsykotiske medisiner disponerer for overvekt.

På det molekylære planet tok Ræder i bruk cellestudier og moderne genteknologiske metoder for å vise at de store gruppene av psykiatriske medisiner (antipsykotika og antidepressiva, inkludert SSRI-medikamenter) virker på fettomsetningen i kroppen gjennom en transkripsjonsfaktor kalt SREBP (steroid reseptor-element bindende protein). SREBP er meget viktig for å regulere produksjon både av kolesterol og av ulike fettstoffer i kroppens celler. Kolesterol og andre fettstoffer er viktig for at nevroner skal utvikle seg og fungere normalt, men har også en rolle i utviklingen av hjerte- og karsykdom. SREBP-transkripsjonsfaktoren kan således være viktig for å formidle både deler av virkningen, men også bivirkninger av flere typer psykiatriske medikamenter.

**4 vitenskapelige artikler er publisert i 2006:**

Raeder MB, Bjelland I, Emil Vollset S, Steen VM
"Obesity, dyslipidemia, and diabetes with selective serotonin reuptake inhibitors: the Hordaland Health Study."
J Clin Psychiatry. 2006;67(12):1974-82
PMID: 17194277

Raeder MB, Fernø J, Vik-Mo AO, Steen VM
"SREBP activation by antipsychotic- and antidepressant-drugs in cultured human liver cells: relevance for metabolic side-effects?"
Mol Cell Biochem. 2006;289(1-2):167-73
PMID: 16718372

Raeder MB, Fernø J, Glambek M, Stansberg C, Steen VM
"Antidepressant drugs activate SREBP and up-regulate cholesterol and fatty acid biosynthesis in human glial cells."
Neurosci Lett. 2006;395(3):185-90
PMID: 16324787

Raeder MB, Steen VM, Vollset SE, Bjelland I
"Associations between cod liver oil use and symptoms of depression: The Hordaland Health Study."
J Affect Disord. 2006
PMID: 17184843

**1 doktorgrader er avlagt i 2006:**

Ræder MB
"Lipid-related effects of antidepressant and antipsychotic drugs: A molecular and epidemiological study"
September 2006
Hovedveileder: Vidar Martin Steen

Forskningsprosjekt 911211:

# MR nyrer med funksjonell avbildning - en tverrfaglig satsning

Prosjektansvarlig: **Jarle Rørvik** (jarle.rorvik@helse-bergen.no), Helse Bergen HF
Prosjektet er tilknyttet Nasjonal strategi for diabetesområdet i Nasjonal helseplan.

---

**Ved Haukeland Universitetssykehus og Universitetet i Bergen har det fra høsten 2004 være optimalt utstyr for både eksperimentelle (7,0 Tesla dyre-mr) og kliniske studier (1,5 og 3,0 Tesla pasient-mr) der nye MR undersøkelser for måling og avbildning av ulike aspekter av nyrefunksjonen kan utvikles og evalueres.**

Prosjektgruppens hovedmål om å utvikle og evaluere en MR-prosedyre som i en seanse kan framstille både nyrenes anatomi og funksjon, er ennå ikke fullt ut oppnådd. Vi har etablert en prosedyre for 1,5 MR som gir morfologi, nyreangiografi og visualisering av perfusjon og ekskresjon i nyrene (renografi). For å komme fram til denne prosedyren er det gjennomført 10 undersøkelser av friske frivillige på 1,5 MR maskinen. Vi har ennå ikke klart å etablere en tilsvarende prosedyre for 3,0 Tesla MR. Vi har gjennomført 10 undersøkelser av friske frivillige på 3,0 Tesla MR-maskinen. Imidlertid har vi møtt på uventa problem med å finne fram til det optimale bildeopptaket (pulssekvens) og ulike artefakter knyttet til 3 Tesla mr teknologien. 3 Tesla MR er ennå en ung teknikk og det gjenstår fortsatt en del utprøving før vi får fullgode bildeopptak. En generell hovedutfordring for både 1,5 og 3,0 Tesla MR er utvikling av metoder for bildebehandling, avanserte modeller for registrering, segmentering og volumetri av mr bildedata. Dette har krevd mye realfaglig kompetanse og arbeid og det er etablert samarbeid med flere universitetsmiljøer i Europa (Madrid i Spania, Ljublijana i Slovenia, Lodz i Polen). De største kostnadene i prosjektet har vært knyttet til dette. Dette arbeidet har vært ledet av førsteamanuensis Arvid Lundervold og Erling Andersen. Følgende arbeid er gjort:

1. Eirik Roald Ree (masterstudent ntnu): Segmentation of kidneys from mr-images. Mastergrad NTNU 2005
2. Inge Skjælaaen (fysiker): Evaluering av levelset-metode for nyresegmentering – sommerjobb /intern rapport
3. Martin Ystad (cand med): Evaluering av bildekvalitet ved bruk av ulike pulssekvenser – intern rapport
4. Rosario Santes ( Msc) - ECOST / Frank Gerrit Zoellner (PhD) - egenfinasiering / Arvid Lundervold. Publikasjoner under ECOST:
    a. Lundervold A. MR imaging of kindney structure and function. Invited talk at EC COST B21 "Physiological modelling of MR image formation") WG1 meeting, Alghero, Sardinia, March 30th, 2006.
    b. Sance R, Ledesma-Carbayo MJ, Lundervold A, Santos A. Image registration for quantitative analysis of kidney function using MRI. Presented at Fifth International Workshop on Information Optics, June 5-7, 2006, Toledo, Spain. (http://www.iv.optica.csic.es/wio-06/WIO062.htm)
    c. Sance R, Rogelj P, Ledesma-Carbayo MJ. Anderlik A, Zoellner FG, Rorvik J, Lundervold A, Santos A. Motion correction in dynamic DCE-MRI studies for the evaluation of renal function. Accepted for oral presentation at ESMRMB 2006, Warsaw, Poland, Sept 21-23, 2006.
    d. Zoellner FG, Sance R, Anderlik A, Rorvik J, Kocinski M, Lundervold A. Towards quantification of kidney function by clustering volumetric MRI perfusion time series.Accepted for oral presentation at ESMRMB 2006, Warsaw, Poland, Sept 21-23, 2006.

**5 forskningspublikasjoner i 2006:**

Lundervold a et al
"MR imaging ofkidney structure and function"
EC COST B12 WGI meeting, Spain 2006

Sance R et al
"Image registration for quantitative analysis of kidney function using MRI"
International workshop on information Optics, Spain, 2006

Sance r et al
"Motion correction in dynamic DCE-MRI studies for the evaluation of renal function"
ESMRMB, 2006

Zoellner FG et al
"Towards quantification of kidney function by clustering volumetric MRI perfusion time series"
ESMRMB, 2006

Zoellner FG et al
"Assessment of high-field DCE-MRI of the kidneys using non-rigid image registration and segmentation of voxel time-courses"
Submitted manuscript: Investigative radiology

Forskerutdanning - dr.grad 911259:

# Inflammasjonsmarkører i vevsvæske fra trachea

Prosjektansvarlig: **Elvira Semaeva** (elvira.semaeva@biomed.uib.no), Universitetet i Bergen

**I denne studien ønsker vi å studere mekanismer som er ansvarlige for utvikling av inflammatorisk ødem i trachea, og har til nå arbeidet med metodeutvikling.**

Vi studerer utveksling av vann og protein mellom blodbanen og kroppens organer som finner sted ved akutte betennelsestilstander. De dramatiske væskeforflytningene ved akutte betennelser fører meget raskt til hevelser som er lokalisert utenfor blodbanen og mellom kroppens celler, såkalt ødem. Med bakgrunn i den normalt langsomme omsetningen av interstitiell væske innbærer dette at filtrasjonen over kapillarene er økt flere hundre ganger utover normalverdien. Ødem i luftveiene kan medføre alt fra lette pusteproblemer til livstruende tilstander. Omkring ett av ti barn og en av tjue voksne er rammet av astma og tallet er stigende. Ingen kjenner alle faktorer som kan bidra til å utløse astma. Vi håper å kunne bidra til ny kunnskap på dette området ved å analysere den interstitielle væsken fra trachea.

Vi bruker trachea i rotte som vår eksperimentelle modell for å studere luftveisinflammasjon. Sentralt i prosjektet er utvikling av en sentrifugeringsteknikk for isolering av interstitiell væske fra trachea. Ved å utsette isolert trachea for økt G-kraft (< 424 g) har vi vist at væske kan isoleres fra trachea. Vi har brukt ulike metoder for å validere at denne væsken kommer fra den ekstracellulære væskefasen og ikke fra cellene. Til dette har vi brukt sporstoffer som fordeler seg i ekstracellulærfasen og funnet at en mindre del (<5%) av den isolerte væsken kommer fra cellene. For å studere kreftene som regulerer væsketransporten i trachea har vi målt kolloidosmotisk trykk i interstitiell væske i trachea og funnet at dette er relativt høyt. Ved økt filtrasjon av væske som ved inflammasjon vil en fortynning av den interstitielle væsken således kunne være en viktig faktor i beskyttelse mot ødemdannelse.

For å studere fordelingen av proteiner i interstitiell væske fra trachea har vi brukt væskekromatografi (HPLC). Data fra disse forsøkene har vist at det finnes noen proteiner som kommer ut i sentrifugat, men som ikke finnes i plasma. Det er mulig at disse proteinene er spesielle for interstitiell væske. Vi har ikke identifisert disse proteinene men har planlagt å gjøre dette med proteomikk-teknikk.
En akutt betennelsestilstand resulterer i produksjon av små proteiner kalt cytokiner. Noen av disse cytokinene har vist seg å forsterke selve betennelsesprosessen, og blir regnet som proinflammatoriske mediatorer. Vi har studert mediatorer i interstitiell væske i trachea ved inflamasjon ved hjelp av ELISA og multipleks-teknikk, og har vist at noen av mediatorer (IL-1ß og IL-6) er lokaltprodusert i trachea. Det overordnede målet for prosjektet er å få økt kunnskap om mekanismene for den raske ødemdannelsen ved inflammasjon og slik at vi bedre vil kunne identifisere potensielle molekylære mål for terapi.

**1 forskningspublikasjoner i 2006:**

Semaeva E, Gjerde EAB, Tenstad O, Wiig H
"Isolation of interstitial fluid and identification of inflammatory mediators in rat trachea"
24th Conference of the European Society for Microcirculation, Amsterdam, 2006

Forskningsprosjekt 911015:

# Funksjonell genomforskning av schizofreni og manisk depressiv sinnslidelse

Prosjektansvarlig: **Vidar M. Steen** (vidar.martin.steen@helse-bergen.no), Helse Bergen HF
Prosjektet er tilknyttet Opptrappingsplanen for psykisk helse i Nasjonal helseplan.

## Translasjonsforskning gir økt kunnskap om schizofreni og depresjon

**De psykiatriske sykdommene schizofreni, manisk-depressiv sinnslidelse og depresjon utgjør et alvorlig helseproblem. Ved å kombinere moderne genteknologi med klinisk forskning og epidemiologi har vi identifisert nye medikamenteffekter som kan gi håp om bedre behandling**

Schizofreni og manisk-depressiv sinnslidelse rammer hver for seg omkring en prosent av befolkningen, mens depresjon er ennå mer vanlig. Medikamentell behandling vil hos et flertall av pasientene gi bedring av symptomene, med tilhørende økt funksjonsnivå og livskvalitet. De aktuelle antipsykotiske-, antidepressive- og stemningsstabiliserende medikamentene kan imidlertid gi alvorlige bivirkninger (bl.a. vektøkning), og mange pasienter opplever terapisvikt. Epidemiologiske studier har vist at arvelige faktorer har stor betydning for sykdomsrisikoen ved schizofreni og manisk-depressiv sinnslidelse, men vi har fortsatt mangelfull kunnskap om slike predisponerende genetiske faktorer. Vi har likeledes begrenset kjennskap til hvilke faktorer som bestemmer terapirespons og utvikling av bivirkninger ved medikamentell behandling.

I samarbeid med Bergen Mental Health Reseach Center (BMH-senteret), FUGE-plattformen Norsk Mikromatrisekonsortium (NMC) og Helseundersøkelsen i Hordaland (HUSK) bruker vi multidisiplinær translasjonsforskning for å identifisere nye potensielle sykdomsmekanismer og bringe klinisk relevant kunnskap fra laboratoriet og ut til pasientene.

Ved hjelp av microchip-baserte gen-aktivitetsstudier i dyrkete hjerne- og leverceller har vi funnet at en rekke antipsykotiske- og antidepressive medikamenter ”skrur på” mange gener i kolesterol- og fettsyreproduksjonen. Denne stimuleringen, som styres av bestemte proteiner (SREBP-transkripsjonsfaktorer), fører til økt nivå av kolesterol og fettstoffer i cellene. Vi har videreført disse studiene ved å påvise at antipsykotiske legemidler kan påvirke SREBP-systemet i leveren hos levende rotter, med tilhørende akkumulering av fettstoffer i levervevet. Vi har også nylig funnet at pasienter som bruker det antipsykotiske legemiddelet olanzapin får økt aktivitet av fettsyntese-gener i blodcellene sine. Disse resultatene er meget interessante, ettersom kolesterol er en svært viktig komponent i isoleringen av nerveceller og hjernevev. Kolesterol er også en nødvendig ”vekstfaktor” for dannelsen av normale kontakter mellom nervecellene. Vi har vist at det er stor forskjell i hvordan de ulike medikamentene kan aktivere kolesterol-syntesen, der det synes å være samsvar mellom evnen til høy aktivering og god klinisk effekt av medikamentene. Dette gjelder særlig for det antipsykotiske middelet klozapin. Det er således mulig at disse effektene kan representere en ny virkningsmekanisme for psykofarmaka. I tillegg er det sannsynlig at den medikament-induserte stimuleringen av fettdannelse kan ha betydning for utviklingen av bivirkninger. Mange antipsykotiske- og antidepressive legemidler kan føre til uttalt vektøkning, høyt blodtrykk, hjerte-karsykdommer og diabetes hos pasientene. Våre studier i leverceller viser generelt sett at de medikamentene som i størst grad gir metabolske forstyrrelser også er mest potente til å øke kolesterol- og fettproduksjonen. Basert på disse laboratoriefunnene har vi undersøkt mulige sammenhenger mellom bruk av antipsykotiske- og antidepressive legemidler og vektøkning i Helseundersøkelsen i Hordaland (HUSK). Resultatene indikerer at også nyere antidepressive medikamenter av SSRI-typen (i tillegg til velkjente TCA-medisiner og antipsykotika) er forbundet med risiko for vektøkning og metabolske bivirkninger. Vi undersøker nå om nedarvete varianter av de aktuelle SREBP-genene kan benyttes til å forutsi terapirespons og risiko for bivirkninger hos pasientene.

**7 vitenskapelige artikler er publisert i 2006:**

Raeder MB, Fernø J, Glambek M, Stansberg C, Steen VM
"Antidepressant drugs activate SREBP and up-regulate cholesterol and fatty acid biosynthesis in human glial cells."
Neurosci Lett. 2006;395(3):185-90
PMID: 16324787

Raeder MB, Bjelland I, Emil Vollset S, Steen VM
"Obesity, dyslipidemia, and diabetes with selective serotonin reuptake inhibitors: the Hordaland Health Study."
J Clin Psychiatry. 2006;67(12):1974-82
PMID: 17194277

Fernø J, Skrede S, Vik-Mo AO, Håvik B, Steen VM
"Drug-induced activation of SREBP-controlled lipogenic gene expression in CNS-related cell lines: marked differences between various antipsychotic drugs."
BMC Neurosci. 2006;7:69
PMID: 17052361

Wibrand K, Messaoudi E, Håvik B, Steenslid V, Løvlie R, Steen VM, Bramham CR
"Identification of genes co-upregulated with Arc during BDNF-induced long-term potentiation in adult rat dentate gyrus in vivo."
Eur J Neurosci. 2006;23(6):1501-11
PMID: 16553613

Raeder MB, Fernø J, Vik-Mo AO, Steen VM
"SREBP activation by antipsychotic- and antidepressant-drugs in cultured human liver cells: relevance for metabolic side-effects?"
Mol Cell Biochem. 2006;289(1-2):167-73
PMID: 16718372

Raeder MB, Steen VM, Vollset SE, Bjelland I
"Associations between cod liver oil use and symptoms of depression: The Hordaland Health Study."
J Affect Disord. 2006
PMID: 17184843

Andreassen OA, Steen VM
"[Pharmacogenetics and tailored drug treatment in schizophrenia]"
Tidsskr Nor Laegeforen. 2006;126(18):2400-2
PMID: 16998555

**1 doktorgrader er avlagt i 2006:**

Ræder MB
"Lipid-related effects of antidepressant and antipsychotic drugs: A molecular and epidemiological study"
September 2006
Hovedveileder: Vidar Martin Steen

Forskerutdanning - dr.grad 911268:

# Prevention of over- and undertreatment of endometrial hyperplasia

Prosjektansvarlig: **Anita Steinbakk** (sant@sir.no), Helse Stavanger HF

## Prevention of over- and undertreatment of endometrial hyperplasia

**Endometriehyperplasi (celleforandringer i livmorslimhinnen) er en hyppig forekommende sykdom (ca 3000-5000 nye tilfeller i Norge) med 5-8% kreftrisiko. Endometriekreft hyppigheten er doblet de siste 30 årene. Vi undersøker molekylære faktorer som kan bestemme kreftutvikling. Derfor undersøkes 3000 pasienter. Resultater så langt er lovende.**

Endometriehyperplasi (celleforandringer i livmorslimhinnen) er en hyppig forekommende sykdom (ca 3000-5000 nye tilfeller i Norge) med 5-8 % kreftrisiko. Endometriekreft hyppigheten er doblet de siste 30 årene. Vi undersøker faktorer som bestemmer kreftutvikling.

Det eksisterer mange klassifikasjonssystemer for endometriehyperplasi men WHO94 er dominerende. Svakhetene er lavt antall pasienter klassifikasjonen er basert på, kun histologiske kriterier brukes, disse er dårlig reproduserbare, 25 år etter introduksjonen er det fortsatt ingen molekylærbiologisk korrelasjon og kanser risiko prediksjonen er ikke bra. Dette innebærer et høyt antall overbehandlede pasienter ved bruk av WHO94, som medfører unødvendig lidelse og påfører unødvendige økonomiske belastninger.

På bakgrunn av dette er det utviklet en mer nøyaktig bildeanalysesystem-basert prognostisk indeks, D-Score, som er bedre reproduserbar, predikerer kreftrisiko bedre enn WHO94, og har et sterkt molekylærgenetisk fundament. Nesten alle tilfeller med D-score >1 er molekylær genetisk polyklonale og viser ingen kreftutvikling, mens de fleste med D-score<1 er monoklonale og viser cirka 35 % kanserutvikling. I tillegg til D-Score er PTEN et tumorsupressorgen som svært ofte er inaktivert i endometriekreft, og dette gir økt celleproliferasjon og overlevelse av kreftcellene. Vi har vist at kombinert D-score<1 og PTEN negativitet øker kreftrisiko betydelig, til 50 %.

Målet med vår studie er å ytterligere styrke den prognostiske verdien av D-Score og PTEN ved å finne molekylærbiologiske faktorer som predikerer ugunstig utvikling ved endometrie hyperplasi og kreft. Det testes derfor ut nye morfometriske, immunohistokjemiske og molekylære prediktorer for utfall av endometriehyperplasi, polypper og kreft. I tillegg forsøkes oppdaget endometriekreft med ugunstig profil hva gjelder prognose. Metode og faktorer som testes i dette henseende skal om mulig gi grunnlag for bruk i den kliniske hverdag og det er derfor nødvendig at både faktorer og metode er tilgjengelig og kostnadsmessig akseptable for å bli innført i rutinediagnostikken. Som sagt, neste alle studier angående kanserrisikoutvikling i endometrie hyperplasi har svak statistisk basis pga lavt antall pasienter undersøkt. Det er viktig å ha solid statistisk grunnlag, med mange pasienter. Derfor har vi samlet inn arkivmateriale fra Avdeling for patologi ved Stavanger Universitetssjukehus, fra 1978 til 2004. I utgangspunket bestod søket av 8474 pasienter, og av disse hadde 2961 pasienter fått diagnosene proliferativt endometrium, endometriehyperplasi eller endometriecancer. Hver pasient har opptil 6 prøver tatt på forskjellig tidspunkt, og pasientene har opptil 30 års oppfølging. 379 pasienter av totalmaterialet har fått endometriekreft, alle disse prøvene er gjennomgått og revidert og oppfølging er sjekket. Det er laget TMA, tissue microarray (vevsmatriser) på alle adekvate prøver og immunhistokjemisk farging på utvalgte markører er gjort. Det arbeides nå videre med å score disse prøvene, med tanke på prosentvis fordeling av positive celler og grad av fargeintensitet.
Det forventes at de første resultatene foreligger i løpet av april 2007 og at dette vil gi grunnlag for to artikler i løpet av 2007.

Forskerutdanning - postdoc 911269:

# Karakterisering av paraneoplastiske autoantistoffer

Prosjektansvarlig: **Anette Storstein** (astt@helse-bergen.no), Helse Bergen HF
Prosjektet er tilknyttet Nasjonal strategi for kreftområdet i Nasjonal helseplan.

---

**Paraneoplastiske nevrologiske syndromer (PNS) er autoimmune fjerneffekter i nervesystemet av en kreftsvulst i et annet organ. Mange av pasientene har spesifikke antistoffer i blod og ryggmargsvæske. Påvisning av slike antistoffer er av stor diagnostisk og terapeutisk betydning.**

PNS er en samlebetegnelse for en gruppe tilstander som rammer ca 1 % av alle kreftpasienter, dvs kanskje så mange som 200 pasienter i året i Norge. PNS kan arte seg på mange forskjellige måter, og alle deler av nervesystemet kan rammes. De nevrologiske symptomene starter oftest før kreftdiagnosen er stilt. Således kan nummenhet i armer og ben være det første symptomet på brystkreft og raskt innsettende problemer med balanse og koordinasjon kan føre til at pasienten får påvist en eggstokksvulst. Diagnosen hos disse pasientene kan være vanskelig å stille, ikke minst fordi lignende symptomer kan forekomme ved andre nevrologiske sykdommer også, og fordi tilstandene er sjeldne. Kreftsvulsten kan være meget liten, og gjentatte undersøkelser er ofte nødvendig for å påvise svulsten.

PNS er autoimmune sykdommer, hvor en immunrespons rettes mot proteiner som uttrykkes av kreftsvulsten. De samme proteinene uttrykkes av normalt nervevev, og det fører til at immuncellene også kan angripe friske nerveceller og skade disse. Hvorfor dette bare skjer hos noen få av alle kreftpasienter er ukjent. Hos halvparten av pasientene med PNS kan vi påvise denne immunresponsen i form av spesielle antistoffer, såkalte nevronantistoffer. Disse nevronantistoffene analyseres i Norge kun ved Nevrologisk Forskningslaboratorium. Antistoffene er meget spesifikke for en tilgrunnliggende kreftsykdom, og kan også indikere hvilket organ kreftsvulsten utgår fra.

Prosjektet "Karakterisering av paraneoplastiske nevrologiske autoantistoffer" er en retrospektiv gjennomgang av 4000 blodprøver tilsendt for antistoffanalyse de siste ti årene. Prosjektet gjennomføres i samarbeid med Kreftregisteret. Personopplysningene er matchet med Kreftregisterets data, og alle blodprøver fra pasienter som har utviklet kreft (500 individer) analyseres for seks forskjellige nevronantistoffer, med hjelp av nye teknikker som har større følsomhet enn de tradisjonelle analysemetodene. Klinisk informasjon innhentes i tilfeller der det påvises nevronantistoffer. I tillegg analyseres flere hundre blodprøver fra blodgivere, for å kunne fastslå hyppigheten av slike antistoffer i en frisk befolkning.

Prosjektet har flere formål. For det første ønsker vi å undersøke om nærværet av antistoffer alltid er forbundet med PNS og kreft, og om dette gjelder også for pasienter med lave antistoffnivåer. For det andre vil serum fra pasienter med lignende symptomer også kunne undersøkes med tanke på nye nevronantistoffer, og for det tredje evaluerer dette prosjektet forskjellige analysemetoder.
Prosjektet startet i juni 2006 og er fortsatt i en datainnsamlingsfase. Til nå er blodprøvene undersøkt for fire av seks antistoffer, og innsamlingen av kliniske data er i gang. Laboratoriedelen av arbeidet vil antagelig være ferdig til våren. Foreløpige data tyder på at selv lave nivåer av antistoffer er forbundet med nevrologisk sykdom. Dette vil være av stor betydning for hvordan antistoff-positive pasienter skal følges opp og hvor aggressiv behandlingen skal være.
Prosjektet gjennomføres i samarbeid med Kreftregisteret.

**4 vitenskapelige artikler er publisert i 2006:**

Bredholt G, Storstein A, Haugen M, Krossnes BK, Husebye E, Knappskog P, Vedeler CA
"Detection of autoantibodies to the BTB-kelch protein KLHL7 in cancer sera."
Scand J Immunol. 2006;64(3):325-35
PMID: 16918702

Storstein A, Krossnes B, Vedeler CA
"Autopsy findings in the nervous system and ovarian tumour of two patients with paraneoplastic cerebellar degeneration."
Acta Neurol Scand Suppl. 2006;183:69-70
PMID: 16637935

Brydøy M, Storstein A, Dahl O
"Transient neurological adverse effects following low dose radiation therapy for early stage testicular seminoma."
Radiother Oncol. 2006
PMID: 17189656

Monstad SE, Storstein A, Dørum A, Knudsen A, Lønning PE, Salvesen HB, Aarseth JH, Vedeler CA
"Yo antibodies in ovarian and breast cancer patients detected by a sensitive immunoprecipitation technique."
Clin Exp Immunol. 2006;144(1):53-8
PMID: 16542365

**1 forskningspublikasjoner i 2006:**

Storstein A, Vedeler C
"The functional role of proteasome antibodies in neurological disorders"
Nova Science Publishers, Inc

**1 forskningsbiobanker er tilknyttet prosjektet:**

ID: 484 (FHI Biobankregisteret)
"Paraneoplastiske nevrologiske sykdommer"
Ansvarlig institusjon: Helse Bergen HF
Ansvarshavende: Christian Vedeler
Etablert i 1996

Forskerutdanning - dr.grad 911181:

# Mekanismer for ødemdannelse ved akutt inflammasjon - rollen til den ekstracellulære matrix

Prosjektansvarlig: **Øyvind Sverre Svendsen** (oysv@helse-bergen.no), Universitetet i Bergen

## Ødemdannelse ved akutt betennelse: bindevevets rolle

**Hevelse (ødem) er et av de klassiske kjennetegn på betennelse. I vår forskningsgruppe er det beskrevet en tidligere ukjent ødemmekanisme, hvor bindevevet spiller en avgjørende rolle. Dette gir nye potensielle angrepspunkter for behandling av ødem**

Ved akutte sykdomstilstander og kirurgi ser vi ofte opphopning av vevsvæske i hud og organer. Dette gir utfordringer, både for å opprettholde væskebalansen og for å beholde normal funksjon i organene.

Forklaringsmodellene for ødemutvikling tar ofte utgangspunkt i blodkarenes egenskaper. Vi sier gjerne at disse "lekker" når pasientene utvikler ødem i forbindelse med skader og sykdommer. Imidlertid ble det ganske tidlig påpekt at dette ikke kunne gi den fullstendige forklaringen. Ved for eksempel brannskader var ødemutviklingen så stor og rask, at det måtte finnes flere forklaringer. Her ved Universitetet i Bergen klarte man å påvise at bindevevet genererte et "sug" ved brannskader, som sterkt bidrar til å trekke væske ut fra blodbanen.

Senere har man påvist at denne ødemmekanismen også gjør seg gjeldene ved andre skader og sykdomstilstander. Molekylære mekanismer som kan forklare bindevevets rolle er påvist. Avgjørende for moduleringen av bindevevets over- eller undertrykk, er en type proteiner som finnes i cellemembranene, og som kalles integriner. Disse er "fortøynings-punkter" mellom bindevevsceller og vevet mellom cellene. Man tenker seg at vevet sveller opp og fylles med ødem, når disse fortøyningene blir slakke eller ryker.

Vi har mulighet til å studere integrinenes rolle i ødemutviklingen ved å bruke celler og dyremodeller. Samarbeidspartnere ved institutt for biomedisin har kartlagt det sist oppdagede av proteinene i integrin-familien (alfa11beta1 integrinet). De har også utviklet genetisk modifiserte mus som mangler dette integrinet. Fram til nå har vi hatt relativt liten kjennskap til dette proteinets funksjon. Vi har gjort forsøk som viser at bindevevet reagerer annerledes i disse musene under inflammasjon. Cellestudier og dyrestudier utført ved vårt laboratorium tyder på at dette proteinet bidrar til å opprettholde normal væskebalanse over kapillærene. Denne funksjonen blir i så fall åpenbar først når organismen blir utsatt for en inflammasjon. Resultatene fra disse studiene vil være klar for publikasjon i løpet av våren 2007.

Tidligere er det gjort studier på vårt laboratorium som viser at insulin kan påvirke bindevevstrykket under inflammasjon. Vi tror at denne virkningen moduleres via integriner i bindevevet. Sammen med samarbeidspartnere i Sverige, har vi gjort celleforsøk og dyreforsøk som tyder på at alfavbeta3 integrinet er avgjørende i denne prosessen. Resultatene fra disse studiene er supplert med mikrodialyse studier på mus med sepsis. Denne forsøksserien er nylig avsluttet, og resultatene er under analyse. Foreløpige tall tyder på at insulin i den akutte fasen reduserer trykkfallet i forbindelse med sepsis. Imidlertid ser det ut som proteinlekkasjen øker ut i forløpet, dersom man gir insulin. Eksperimentseriene i dette arbeidet er ferdigstilt, og planlegges publisert straks resultatene er ferdig analysert.

**1 forskningspublikasjoner i 2006:**

Svendsen ØS, Popova SN, Gullberg D, Wiig H
"Interstitielt væsketrykk under inflammasjon: α11β1 integrinets betydning"
NAF høstmøtet, Oslo

Forskningsprosjekt 911297:

# Voxel specific blind estimation of perfusion parameters in leaky capillaries

Prosjektansvarlig: **Torfinn Taxt** (tmta@helse-bergen.no), Helse Bergen/ Universitetet i Bergen
Prosjektet er tilknyttet Nasjonalt kompetansesenter i funksjonell magnetisk resonans avbildning (fMRI).
Prosjektet er tilknyttet Nasjonal strategi for kreftområdet i Nasjonal helseplan.

---

**Vi har laget nye programmer for blind dekonvolusjon av perfusjonsbildesekvenser med bruk av en farmakokinetisk modell. Dette tillater oss å beregne blodvolum, blodflow, EEV og PS for hvert voksel mer pålitelig enn før. Vi blir bedre i stand til å skille mellom normalt vev, ondartede svulster og betennelser i bilder enn det som er mulig i dag.**

Vi har utviklet nye programmer (algoritmer) for blind dekonvolusjon av MR og ultralyd perfusjonsbildesekvenser med bruk av en generalisert farmakokinetisk modell. Vi mener dette tillater oss å beregne blodvolum, blodgjennomstrømning, ekstravasalt ekstracellulært volum og permabilitetsoverflateproduktet for hvert voksel mer pålitelig enn noen annen kjent tilsvarende metode.

I praksis betyr dette at vi blir bedre i stand til å skille mellom normalt vev, ondartede svulster og betennelser enn det som er mulig i dag uten å ta vevsprøver fra pasienten.

Vi er i ferd med å teste de nye programmene på perfusjonsopptak av hjertet for å kartlegge utbredelsen av dårlig blodforsyning og infarkt. Vi er også i startfasen for å diagnostisere svulster i mamma og å se på virkningen av nye medikamenter (antiangiogenseshemmere) på ondartet føflekksvulst.

I høst har vi trolig fått til en mye bedre måte å korrigere for bevegelse under opptaket av perfusjonsbildesekvensen (såkalt registrering). Denne korreksjonen er nødvendig for å få pålitelige beregninger av verdiene nevnt innledningsvis. Utviklingen og testingen har blitt på MR-sekvenser så langt. Rigide kroppstransformasjoner og elastiske kroppstransformasjoner har gitt en betydelig bedre registrering enn den vi har oppnådd tidligere.

Etter disse trinnene har vi utviklet et tredje transformasjonstrinn som gir en ytterligere stor forbedring i registreringsnøyaktigheten. Resultatene så langt indikerer at denne registreringen mange ganger vil være tilstrekkelig for høy kvalitets perfusjonsanalyse av de fleste hjertesekvenser.
Andre perfusjonssekvenser er vanligvis mye lettere å registrere.

De nye programmene (algoritmene) er under patentering ved Bergen Technology Office. Det Bergensbaserte selskapet Nordic Neuro Lab er i ferd med å kjøpe enerett til den kommersielle utnyttelsen av algoritmene.

**1 vitenskapelige artikler er publisert i 2006:**

Grüner R, Taxt T
"Iterative blind deconvolution in magnetic resonance brain perfusion imaging."
Magn Reson Med. 2006;55(4):805-15
PMID: 16526016

Forskerutdanning - dr.grad 911161:

# Autoantistoffer ved paraneoplastisk nevrologisk sykdom

Prosjektansvarlig: **Cecilie Totland** (ctot@helse-bergen.no), Helse Bergen HF
Prosjektet er tilknyttet Nasjonal strategi for kreftområdet i Nasjonal helseplan.

---

**Paraneoplastisk nevrologisk sykdom forekommer ved ca 1% av alle krefttilfeller. Påvisning av onkonevrale autoantistoffer er av meget stor diagnostisk verdi. Prosjektet innebærer karakterisering av slike autoantistoffer og påvisning av nye autoantistoffer som kan brukes diagnostisk.**

Paraneoplastiske nevrologiske sykdommer, også kalt nevrologiske fjerneffekter av kreft, er sjeldne i det de opptrer i ca 1 % av alle krefttilfeller. Sannsynligvis er sykdommene underdiagnostiserte, og forskningsgruppen har vist at paraneoplastiske autoantistoffer kan påvises i lang hyppigere forekomst ved ulike kreftformer. Autoantistoffene er av meget stor verdi for å påvise underliggende kreft, som oftest er udiagnostisert når pasientene får symptomer fra nervesystemet. Paraneoplastisk nevrologisk sykdom kan imidlertid også forekomme uten at slike autoantistoffer kan påvises. Autoantistoffenes funksjon ved paraneoplastisk sykdom er lite karakterisert.

I dette prosjektet er det påvist at Yo antistoffer har høyere aviditet (bindingsevne) enn Hu antistoffer. Deres aviditet varierer også i sykdomsforløpet. Studien er den første som har karakterisert aviditet av paraneoplastiske autoantistoffer, og resultatene tyder på at Yo antistoffer er av større patogen betydning enn Hu antistoffer. Pasienter med Yo antistoffer har som regel en selektiv affeksjon av lillehjernen, mens pasienter med Hu antistoffer kan ha affeksjon av hele nervesystemet.

Ved screening av serum fra pasient med paraneoplastisk sykdom mot et cDNA lillehjerne bibliotek har vi påvist autoantistoffer mot et hittil ukjent protein som finnes cytoplasmatisk i Purkinje celler. Vi har ikke påvist antigenet i annet vev, men videre karakterisering av både mRNA og protein foregår. I dette inngår også nærmere lokalisering av antigenet med konfokal mikroskopi. Vi har utviklet en in vitro transkripsjons og translasjons teknikk for å screene andre sera på tilsvarende autoantistoff. Det gjenstår å se om dette antistoffet kan brukes i diagnostisk sammenheng.

Det er startet forsøk med å karakterisere funksjonell egenskap av et paraneoplastisk antistoff, anti-CRMP5, in vivo i rottemodell. Dette vil også innebære studier av antistoffets rolle på hippocampus celler i kultur, bla hvilke intracellulære funksjoner som påvirkes. Dette er et samarbeidsprosjekt med Professor Clive Bramham ved Institutt for Biomedisin, UiB.

Cecilie Totland er for tiden i morspermisjon.

**1 forskningspublikasjoner i 2006:**

Totland C, Aarseth J, Vedeler C
"Hu and Yo antibodies have heterogenous avidity"
European Network of Immunology Institutes

**1 forskningsbiobanker er tilknyttet prosjektet:**

ID: 484 (FHI Biobankregisteret)
"Paraneoplastiske nevrologiske sykdommer"
Ansvarlig institusjon: Helse Bergen HF
Ansvarshavende: Vedeler C
Etablert i 1996

Forskningsprosjekt 911223:

# Cancer thyreoideae - Molekylærbiologi og klinikk

Prosjektansvarlig: **Jan Erik Varhaug** (jeva@helse-bergen.no), Helse Bergen/ Universitetet i Bergen
Prosjektet er tilknyttet Nasjonal strategi for kreftområdet i Nasjonal helseplan.

---

**I skjoldkjertelkreft er det påvist et nytt proteinkompleks som ser ut til å ha betydning for celledød (apoptose) og muligens for cellenes følsomhet for cellegift.**

Dette er et samarbeidsprosjekt mellom klinikk og basalfag med utgangspunkt i skjoldbruskkjertelkreft (cancer thyreoideae). Skjoldbruskkjertelen har svulsttyper med svært ulik vekst og forløp. Vi anvender molekylærbiologiske teknikker for å finne gener som er ulikt aktive i svulstvev og i normalt vev utenfor svulsten (Fluge et al. Thyroid 2006). Funnene korreleres til sykdommens forløp hos pasienter. Målet er å finne særtrekk og "sammenhenger" som forklarer ulikheter vi ser i forløp og prognose, og som kan brukes i diagnostikk og behandlingsvalg. Vi har funnet at en rekke forandringer i vekstfaktor-"systemet" i kreftsvulster. For tiden undersøkes nye gener, som vi har funnet spesifikt oppregulert i mange av svulstene av den vanligst forekommende, "papillære", krefttypen.

Et av disse oppregulerte genene koder for et protein vi har kalt NATH (Fluge et al. Oncogene 2002). Også på proteinnivå har vi funnet at NATH er oppregulert i papillære kreftsvulster i skjoldkjertelen (Arnesen et al. Thyroid 2005). Vi har gjort molekylærbiologiske studier av NATH og funnet at det i kompleks med proteinet hARD1 modifiserer N-terminalen til andre proteiner ved å sette på dem en acetylgruppe mens proteinene dannes på ribosomet. Altså er NATH-hARD1 komplekset en kotranslasjonell protein N-terminal acetyltransferase (Arnesen et al. Biochemical Journal 2005).

En meget stor andel av humane proteiner acetyleres i N-terminale ende, men den biologiske betydningen av acetyleringen, og karakteriseringen av de humane proteiner som utfører acetyleringen, har hittil vært ukjent. Arbeidet i prosjektet har i 2006 gitt mer kunnskap om disse nye humane proteinene. Det er identifisert nye partnere til NATH (Arnesen et al. BMC 2006; Gene 2006). Ved spesifikt å slå ut NATH of hARD1 i humane cellelinjer har vi funnet at cellene går i apoptose ("celledød")(Arnesen et al. Oncogene 2006). Cellene blir også mer følsomme for kjemoterapeutisk indusert celledød. Det betyr at NATH-hARD1 komplekset kunne være et mulig mål for for kjemoterapi.

Våre funn styrker holdepunktene for at protein N-terminal acetylering kan ha en viktig biologisk betydning, og funnene gir muligheter for kliniske applikasjoner. Dette er av interesse ikke bare for skjoldbruskkjertelkreft.

**5 vitenskapelige artikler er publisert i 2006:**

Arnesen T, Betts MJ, Pendino F, Liberles DA, Anderson D, Caro J, Kong X, Varhaug JE, Lillehaug JR
"Characterization of hARD2, a processed hARD1 gene duplicate, encoding a human protein N-alpha-acetyltransferase."
BMC Biochem. 2006;7:13
PMID: 16638120

Arnesen T, Anderson D, Torsvik J, Halseth HB, Varhaug JE, Lillehaug JR
"Cloning and characterization of hNAT5/hSAN: an evolutionarily conserved component of the NatA protein N-alpha-acetyltransferase complex."
Gene. 2006;371(2):291-5
PMID: 16507339

Arnesen T, Gromyko D, Pendino F, Ryningen A, Varhaug JE, Lillehaug JR
"Induction of apoptosis in human cells by RNAi-mediated knockdown of hARD1 and NATH, components of the protein N-alpha-acetyltransferase complex."
Oncogene. 2006;25(31):4350-60
PMID: 16518407

Reigstad LJ, Martinez A, Varhaug JE, Lillehaug JR
"Nuclear localisation of endogenous SUMO-1-modified PDGF-C in human thyroid tissue and cell lines."

Exp Cell Res. 2006;312(6):782-95
PMID: 16443219

Fluge Ø, Bruland O, Akslen LA, Lillehaug JR, Varhaug JE
"Gene expression in poorly differentiated papillary thyroid carcinomas."
Thyroid. 2006;16(2):161-75
PMID: 16676402

**1 forskningspublikasjoner i 2006:**

Lillehaug JR, Fluge Ø, Varhaug JE
"Thyroid cancer: Molecular biology and clinical aspects"
In: Molecular carcinogenesis and the molecular biology of human cancer. Eds: Warshawsky D, Landolph JR. CRC Press 2006

**1 doktorgrader er avlagt i 2006:**

Arnesen T
"NATH and hARD1, components of the human NatA protein N-alpha-acetyltransferase complex: characterization of cellular function"
Februar 2006
Hovedveileder: Jan Erik Varhaug

**1 forskningsbiobanker er tilknyttet prosjektet:**

ID: 82 (FHI Biobankregisteret)
"Kreft i skjoldbruskkjertelen"
Ansvarlig institusjon: Helse Bergen HF
Ansvarshavende: Varhaug, Jan erik
Etablert i 1990

Forskningsprosjekt 911304:

# Karakterisering av paraneoplastiske autoantistoffer

Prosjektansvarlig: **Christian Vedeler** (cved@helse-bergen.no), Universitetet i Bergen
Prosjektet er tilknyttet Nasjonal strategi for kreftområdet i Nasjonal helseplan.

---

**Paraneoplastiske nevrologiske sykdommer opptrer som fjerneffekt av kreft. Påvisning av paraneoplastiske antistoffer er meget viktig fordi det viser entydig at pasienten har kreft.**

Paraneoplastiske nevrologiske sykdommer, også kalt nevrologiske fjerneffekter av kreft, er sjeldne i det de opptrer i ca 1 % av alle kreftformer. De forårsakes av en autoimmun reaksjon mot kreftceller som uttrykker antigener som ligner, eller er identiske med, antigener som finnes i nervesystemet, såkalte nevro-onkogener. Paraneoplastiske nevrologiske sykdommer er klinisk viktige fordi de nevrologiske symptomene oftest presenterer seg på et stadium hvor kreft er ikke er kjent. Erkjennelsen av paraneoplastisk sykdom kan derfor føre til at kreft avsløres mens den ennå er på et helbredelig stadium. Svært ofte har kreft ikke gitt andre symptomer eller funn enn den paraneoplastiske manifestasjon. Derfor kan påvisning av slike paraneoplastiske antistoffer føre til tidlig diagnostikk og derved best mulig behandling. Flere autoantistoffer er identifisert som markører, og noen er vist å ha sykdomsfremkallende betydning. Imidlertid kan paraneoplastiske sykdommer også oppstå uten til nå påvisbare autoantistoffer.

I dette prosjektet er det to hovedproblemstillinger:

### 1. Påvise og karakterisere paraneoplastiske antistoffer.

Vi studerer sammenheng mellom 6 av de best karakteriserte paraneoplastiske autoantistoffene og ulike kreftformer. Dette innebærer studier av ulike kreftmaterialer, samt en stor restrospektiv studie hvor vi etterundersøker sera fra pasienter som tidligere har vært undersøkt for paraneoplastiske autoantistoffer med nye immunologiske teknikker. Data viser at autoantistoffene er relatert til ulike kreftformer og nevrologiske sykdomsbilder.

Vi har også påvist 4 nye autoantistoffer som er assosiert med kreft ved bruk av cDNA bibliotek. To av disse antistoffene er under videre karakterisering. Videre har vi vist at aviditet til 2 av de mest kjente paraneoplastiske autoantistoffene varierer, også i sykdomsforløpet, og dette kan være viktig for deres patogene betydning.

Vi studerer dessuten sammenhengen mellom paraneoplastisk autoantigen (mRNA og protein) i kreft og autoantistoff.

### 2. Genetiske og funksjonelle egenskaper av paraneoplastiske autoantistoffer.

Vi studerer mRNA ekspresjon i kreftcellelinjer eksponert for paraneoplastiske autoantistoffer. Dette sammenholdes bla med cellenes viabilitet. Videre har vi startet studier av paraneoplastiske antistoffers betydning in vivo i rottemodell.

Det er viktig å kunne forstå den immunologiske respons og genetiske faktorer som både disponerer for og bidrar til utvikling av paraneoplastisk nevrologisk sykdom. Dette kan gi nye muligheter for bedre diagnostikk, prognose og behandling av kreft og autoimmune sykdommer.

**7 vitenskapelige artikler er publisert i 2006:**

Knudsen A, Vedeler CA
"cDNA expression library screening for identification of novel onconeural antigens."
Acta Neurol Scand Suppl. 2006;183:73-4
PMID: 16637937

Monstad SE, Vedeler CA
"An immunoprecipitation assay for the detection of onconeural antibodies."
Acta Neurol Scand Suppl. 2006;183:71-2
PMID: 16637936

Storstein A, Krossnes B, Vedeler CA
"Autopsy findings in the nervous system and ovarian tumour of two patients with paraneoplastic cerebellar degeneration."
Acta Neurol Scand Suppl. 2006;183:69-70
PMID: 16637935

Vedeler CA, Antoine JC, Giometto B, Graus F, Grisold W, Hart IK, Honnorat J, Sillevis Smitt PA, Verschuuren JJ, Voltz R, Paraneoplastic Neurological Syndrome Euronetwork
"Management of paraneoplastic neurological syndromes: report of an EFNS Task Force."
Eur J Neurol. 2006;13(7):682-90
PMID: 16834698

Monstad SE, Storstein A, Dørum A, Knudsen A, Lønning PE, Salvesen HB, Aarseth JH, Vedeler CA
"Yo antibodies in ovarian and breast cancer patients detected by a sensitive immunoprecipitation technique."
Clin Exp Immunol. 2006;144(1):53-8
PMID: 16542365

Knudsen A, Monstad SE, Dørum A, Lønning PE, Salvesen HB, Drivsholm L, Aarseth JH, Vedeler CA
"Ri antibodies in patients with breast, ovarian or small cell lung cancer determined by a sensitive immunoprecipitation technique."
Cancer Immunol Immunother. 2006;55(10):1280-4
PMID: 16429314

Bredholt G, Storstein A, Haugen M, Krossnes BK, Husebye E, Knappskog P, Vedeler CA
"Detection of autoantibodies to the BTB-kelch protein KLHL7 in cancer sera."
Scand J Immunol. 2006;64(3):325-35
PMID: 16918702

## 2 forskningspublikasjoner i 2006:

Totland C, Aarseth J, Vedeler C
"Hu and Yo antibodies have heterogenous avidity"
European Network of Immunology Institutes

Storstein A, Vedeler C
"The functional role of proteasome antibodies in neurological disorders"
Nova Science Publishers, Inc

## 1 forskningsbiobanker er tilknyttet prosjektet:

ID: 484 (FHI Biobankregisteret)
"Paraneoplastiske nevrologiske sykdommer"
Ansvarlig institusjon: Helse Bergen HF
Ansvarshavende: Vedeler C
Etablert i 1996

Strategiske midler - belønning NFR 911144:

# Nevrologi (NFR-evaluering)

Prosjektansvarlig: **Christian Vedeler** (cved@helse-bergen.no), Helse Bergen/ Universitetet i Bergen
Prosjektet er tilknyttet Nasjonalt kompetansesenter for Multippel sklerose.
Prosjektet er tilknyttet Nasjonal strategi for kreftområdet i Nasjonal helseplan.

## Inflammatoriske og genetiske nevrologiske sykdommer

**Nevrologisk forskning er translasjonell med et nært samarbeid mellom laboratorierettet og klinisk forskning. Den er spesielt konsentrert omkring inflammatoriske og genetiske nevrologiske sykdommer**

Forskning ved Nevrologisk avdeling, Haukeland Universitetssykehus er spesielt fokusert på immunologi/genetikk. Innen disse områdene er de største forskningsfeltene konsentrert om:

1. Inflammatorisk hjernesykdom, dvs multippel sklerose og paraneoplastisk nevrologisk sykdom.
2. Nevromuskulære sykdommer, dvs nevropati, myasthenia gravis og myopati (mitokondriesykdommer).

Immungenetisk forskning foregår i hovedsak ved Nevrologisk Forskningslaboratorium. Den immunologiske forskning er konsentrert om påvisning og karakterisering av ulike antistoffer ved multippel sklerose, paraneoplastiske sykdommer og myasthenia gravis. Basert på slik forskning er det innført ulike laboratorietester som brukes til diagnostikk.

Det er utviklet sensitive metoder for å måle antistoffer mot interferon. Interferonbehandling brukes ved multippel sklerose, og påvisning av slike antistoffer kan resultere i terapisvikt. Interferon og andre cytokiner's effekt studeres på leukocytter fra pasienter med multippel sklerose. Ved paraneopastiske nevrologiske sykdommer er det påvist nye autoantistoffer som karakteriseres. Antistoffenes relasjon til ulike kreftformer og nevrologiske sykdomsbilder studeres. Bindingsevnen varierer for ulike auto-antistoffer som derved kan påvirke deres effekt. Videre studeres autoantistoffenes effekt på kreftceller i kultur. Dette gjøres vha genekspresjonsstudier, som også gjøres for å karakterisere multippel sklerose lesjoner. Den funksjonelle aktivitet til antistoffer som er relatert til myasthenia gravis studeres på muskelceller i kultur. Proteomikk studier er startet opp for å finne biomarkører i spinalvæske fra pasienter med multippel sklerose. Utstrakt forskning er også rettet mot mitokondrienes funksjon. Det er påvist at mutasjoner i polymerase genet POLG er en viktig årsak til mitokondriesykdommer, og slik diagnostikk kan nå tilbys ved sykehuset. Kliniske korrelasjoner til slike mutasjoner studeres, og det skal lages dyremodell for nærmere karakterisering av disse genenes funksjon.

**35 vitenskapelige artikler er publisert i 2006:**

Gilhus NE
"[Pregnancy, birth and neurologic disease]"
Tidsskr Nor Laegeforen. 2006;126(19):2506
PMID: 17028628

Grytten N, Glad SB, Aarseth JH, Nyland H, Midgard R, Myhr KM
"A 50-year follow-up of the incidence of multiple sclerosis in Hordaland County, Norway."
Neurology. 2006;66(2):182-6
PMID: 16434650

Deisenhammer F, Bartos A, Egg R, Gilhus NE, Giovannoni G, Rauer S, Sellebjerg F, EFNS Task Force
"Guidelines on routine cerebrospinal fluid analysis. Report from an EFNS task force."
Eur J Neurol. 2006;13(9):913-22
PMID: 16930354

Tzoulis C, Engelsen BA, Telstad W, Aasly J, Zeviani M, Winterthun S, Ferrari G, Aarseth JH, Bindoff LA
"The spectrum of clinical disease caused by the A467T and W748S POLG mutations:
a study of 26 cases."
Brain. 2006;129(Pt 7):1685-92
PMID: 16638794

Smedal T, Lygren H, Myhr KM, Moe-Nilssen R, Gjelsvik B, Gjelsvik O, Strand LI
"Balance and gait improved in patients with MS after physiotherapy based on
the Bobath concept."
Physiother Res Int. 2006;11(2):104-16
PMID: 16808091

Storstein A, Krossnes B, Vedeler CA
"Autopsy findings in the nervous system and ovarian tumour of two patients with
paraneoplastic cerebellar degeneration."
Acta Neurol Scand Suppl. 2006;183:69-70
PMID: 16637935

Berven FS, Flikka K, Berle M, Vedeler C, Ulvik RJ
"Proteomic-based biomarker discovery with emphasis on cerebrospinal fluid and
multiple sclerosis."
Curr Pharm Biotechnol. 2006;7(3):147-58
PMID: 16789900

Mygland A, Skarpaas T, Ljøstad U
"Chronic polyneuropathy and Lyme disease."
Eur J Neurol. 2006;13(11):1213-5
PMID: 17038034

Bredholt G, Storstein A, Haugen M, Krossnes BK, Husebye E, Knappskog P, Vedeler CA
"Detection of autoantibodies to the BTB-kelch protein KLHL7 in cancer sera."
Scand J Immunol. 2006;64(3):325-35
PMID: 16918702

Maniura-Weber K, Helm M, Engemann K, Eckertz S, Möllers M, Schauen M, Hayrapetyan A, von Kleist-Retzow JC, Lightowlers RN, Bindoff LA, Wiesner RJ
"Molecular dysfunction associated with the human mitochondrial 3302Agt;G mutation
in the MTTL1 (mt-tRNALeu(UUR)) gene."
Nucleic Acids Res. 2006;34(22):6404-15
PMID: 17130166

Gavasso S, Myhr KM, Vedeler C
"Multiplexed phosphoprotein analysis in immune cells."
Acta Neurol Scand Suppl. 2006;183:58-60
PMID: 16637932

van Horssen J, Bö L, Dijkstra CD, de Vries HE
"Extensive extracellular matrix depositions in active multiple sclerosis lesions."
Neurobiol Dis. 2006;24(3):484-91
PMID: 17005408

Monstad SE, Vedeler CA
"An immunoprecipitation assay for the detection of onconeural antibodies."
Acta Neurol Scand Suppl. 2006;183:71-2
PMID: 16637936

Beiske AG, Myhr KM
"Lipoatrophy: a non-reversible complication of subcutaneous interferon-beta
1a treatment of multiple sclerosis."
J Neurol. 2006;253(3):377-8
PMID: 16502214

Skeie GO, Aarli JA, Gilhus NE
"Titin and ryanodine receptor antibodies in myasthenia gravis."
Acta Neurol Scand Suppl. 2006;183:19-23
PMID: 16637922

Romi F, Gilhus NE, Aarli JA
"Myasthenia gravis: disease severity and prognosis."
Acta Neurol Scand Suppl. 2006;183:24-5
PMID: 16637923

Hoff JM, Daltveit AK, Gilhus NE
"Artrogryposis multiplex congenita -- a rare fetal condition caused by maternal myasthenia gravis."
Acta Neurol Scand Suppl. 2006;183:26-7
PMID: 16637924

Luckman SP, Skeie GO, Helgeland G, Gilhus NE
"Effects of myasthenia gravis patient sera on human myoblast cultures."
Acta Neurol Scand Suppl. 2006;183:28-32
PMID: 16637925

Torkildsen O, Vedeler CA, Nyland HI, Myhr KM
"FcgammaR and multiple sclerosis: an overview."
Acta Neurol Scand Suppl. 2006;183:61-3
PMID: 16637933

Owe JF, Daltveit AK, Gilhus NE
"Does myasthenia gravis provide protection against cancer?"
Acta Neurol Scand Suppl. 2006;183:33-6
PMID: 16637926

Myhr KM, Grytten N, Aarseth JH, Nyland H
"The Norwegian Multiple Sclerosis National Competence Centre and National Multiple Sclerosis registry -- a resource for clinical practice and research."
Acta Neurol Scand Suppl. 2006;183:37-40
PMID: 16637927

Bö L, Geurts JJ, Mörk SJ, van der Valk P
"Grey matter pathology in multiple sclerosis."
Acta Neurol Scand Suppl. 2006;183:48-50
PMID: 16637929

Dahl J, Myhr KM, Daltveit AK, Gilhus NE
"Planned vaginal births in women with multiple sclerosis: delivery and birth outcome."
Acta Neurol Scand Suppl. 2006;183:51-4
PMID: 16637930

Glad S, Nyland H, Myhr KM
"Benign multiple sclerosis."
Acta Neurol Scand Suppl. 2006;183:55-7
PMID: 16637931

Knudsen A, Vedeler CA
"cDNA expression library screening for identification of novel onconeural antigens."
Acta Neurol Scand Suppl. 2006;183:73-4
PMID: 16637937

Farbu E, Gilhus NE, Barnes MP, Borg K, de Visser M, Driessen A, Howard R, Nollet F, Opara J, Stalberg E
"EFNS guideline on diagnosis and management of post-polio syndrome. Report of an EFNS task force."
Eur J Neurol. 2006;13(8):795-801
PMID: 16879288

Skeie GO, Aurlien H, Müller JS, Lochmüller H, Norgârd G, Bindoff LA
"Unusual features in a boy with the rapsyn N88K mutation."
Neurology. 2006;67(12):2262-3
PMID: 17190963

Teunissen CE, Dijkstra CD, Jasperse B, Barkhof F, Vanderstichele H, Vanmechelen E, Polman CH, Bö L
"Growth-associated protein 43 in lesions and cerebrospinal fluid in multiple sclerosis."
Neuropathol Appl Neurobiol. 2006;32(3):318-31
PMID: 16640650

Gilmore CP, Bö L, Owens T, Lowe J, Esiri MM, Evangelou N
"Spinal cord gray matter demyelination in multiple sclerosis-a novel pattern of residual plaque morphology."
Brain Pathol. 2006;16(3):202-8
PMID: 16911477

Monstad SE, Storstein A, Dørum A, Knudsen A, Lønning PE, Salvesen HB, Aarseth JH, Vedeler CA
"Yo antibodies in ovarian and breast cancer patients detected by a sensitive immunoprecipitation technique."
Clin Exp Immunol. 2006;144(1):53-8
PMID: 16542365

Monstad P, Økstad S, Mygland A
"Inferior vestibular neuritis: 3 cases with clinical features of acute vestibular neuritis, normal calorics but indications of saccular failure."
BMC Neurol. 2006;6:45
PMID: 17169144

Vedeler CA, Antoine JC, Giometto B, Graus F, Grisold W, Hart IK, Honnorat J, Sillevis Smitt PA, Verschuuren JJ, Voltz R, Paraneoplastic Neurological Syndrome Euronetwork
"Management of paraneoplastic neurological syndromes: report of an EFNS Task Force."
Eur J Neurol. 2006;13(7):682-90
PMID: 16834698

Owe JF, Daltveit AK, Gilhus NE
"Causes of death among patients with myasthenia gravis in Norway between 1951 and 2001."
J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2006;77(2):203-7
PMID: 16421123

Knudsen A, Monstad SE, Dørum A, Lønning PE, Salvesen HB, Drivsholm L, Aarseth JH, Vedeler CA
"Ri antibodies in patients with breast, ovarian or small cell lung cancer determined by a sensitive immunoprecipitation technique."
Cancer Immunol Immunother. 2006;55(10):1280-4
PMID: 16429314

Skeie GO, Apostolski S, Evoli A, Gilhus NE, Hart IK, Harms L, Hilton-Jones D, Melms A, Verschuuren J, Horge HW
"Guidelines for the treatment of autoimmune neuromuscular transmission disorders."
Eur J Neurol. 2006;13(7):691-9
PMID: 16834699

**1 forskningsbiobanker er tilknyttet prosjektet:**

ID: 104 (FHI Biobankregisteret)
"Nevrologisk forskningsbiobank"
Ansvarlig institusjon: Helse Bergen HF
Ansvarshavende: Vedeler C
Etablert i Før 1990

Utenlandsstipend 911276:

# Kliniske og molekylærbiologiske studier av et nytt diabetessyndrom

Prosjektansvarlig: **Mette Vesterhus** (vmet@helse-bergen.no), Helse Bergen HF
Prosjektet er tilknyttet Nasjonal strategi for diabetesområdet i Nasjonal helseplan.

## Musemodeller for MODY8, et nytt diabetessyndrom

**Bukspyttkjertelen har både insulinproduserende betaceller og eksokrine celler som lager fordøyelsesenzymer. Diabetesforskningsgruppen ved Barneklinikken har nylig funnet årsaken til en ny form for diabetes, MODY8, der pasientene foruten diabetes har svikt av de eksokrine cellene pga feil i et gen som koder for et fordøyelsesenzym.**

Hvordan kan en feil i et fordøyelsesenzym gi diabetes? For å svare på det har vi studert to musemodeller for MODY8 ved Harvard Medical School i Boston, USA. Disse studiene har vært utført i professor C. Ronald Kahns laboratorium ved Joslin Diabetes Center og er initiert ved professor dr med Pål R. Njølstad og dr med Helge Ræder i forskningsgruppen, og med utenlandsstipend fra Helse Vest har jeg fortsatt studiene fra mars 2006. Dette forskningsoppholdet og studiene ved Harvard Medical School inngår i doktorgradsprosjektet mitt, som også finansieres med stipend fra Helse Vest.

For å undersøke om det er manglende effekt av proteinet som er årsak til sykdommen hos pasientene, har vi undersøkt en såkalt "knock-out" musemodell, der genet er ødelagt i musene. Ved syv og ti måneders alder – tilsvarende middelaldrende mennesker - er musene blitt undersøkt på samme måte som man kan undersøke personer med mistenkt diabetes. Det er for eksempel tatt blodprøver og avføringsprøver, og gjort glukosebelastningstester samt insulintoleransetest. Det er også tatt vevsprøver fra bukspyttkjertelen og andre vev til histologiske og avanserte molekylære undersøkelser. Foreløpig ser det ut som om mangelen på genet gir en tendens til pre-diabetes hos hunn-mus, men undersøkelsene er ikke ferdige og det er for tidlig å trekke sikre konklusjoner.

En alternativ hypotese er at genfeilen fører til at proteinet får nye funksjoner, eller setter i gang prosesser som betennelse eller celledød. For å undersøke denne muligheten, har vi utviklet en transgen musemodell, der det humane genet med genfeilen er blitt implantert i musenes arvemateriale. Musene skal nå gjennomgå omfattende undersøkelser.

Studier av sykdomsmekanismen ved MODY8 kan gi ny innsikt i mekanismene som bidrar til utvikling av vanlig diabetes.

**1 forskningspublikasjoner i 2006:**

Vesterhus M, Ræder H, Kulkarni RN, Kahn CR, Njølstad PR
"Pancreatic Function in Carboxyl-Ester Lipase Knockout Mice"
Abstract, submitted. ADA juni 2007.

Forskerutdanning - dr.grad 911173:

# Kliniske og molekylærbiologiske studier av et nytt diabetessyndrom

Prosjektansvarlig: **Mette Vesterhus** (vmet@helse-bergen.no), Helse Bergen HF
Prosjektet er tilknyttet Nasjonal strategi for diabetesområdet i Nasjonal helseplan.

## Musemodeller for MODY 8, et nytt diabetessyndrom

**Bukspyttkjertelen har både insulinproduserende betaceller og eksokrine celler som lager fordøyelsesenzymer. Diabetesforskningsgruppen ved Barneklinikken har nylig funnet årsaken til en ny form for diabetes, MODY8, der pasientene foruten diabetes har svikt av de eksokrine cellene pga feil i et gen som koder for et fordøyelsesenzym.**

Hvordan kan en feil i et fordøyelsesenzym gi diabetes? For å svare på det har vi studert både mennesker og mus.

En del av prosjektet har vært å undersøke om andre typer diabetes også er forbundet med svikt i fordøyelsen. Forskningsgruppen har funnet at vel 10% av pasienter med vanlig diabetes har svikt i den eksokrine delen av bukspyttkjertelen. Vi ønsket også å undersøke om pasienter med arvelig diabetes av typen MODY har fordøyelsesproblemer. Denne diabetestypen skyldes en feil i de insulinproduserende betacellene og fordøyelsessvikt ville styrke vår hypotese at det er en kobling mellom de insulinproduserende betacellene og de eksokrine cellene. Vi inviterte derfor alle pasienter i Norge med MODY3 til å undersøkes for nedsatt produksjon av fordøyelsesenzymer. Forekomsten av svikt i produksjonen av fordøyelsesenzymer hos denne gruppen var tilsvarende det man har funnet hos personer med andre typer diabetes. Pasientene hadde forhøyet utskillelse av fett i avføringen, noe som gir økt risiko for beinskjørhet. Vi undersøker nå om de i tillegg til feil i MODY3-genet har mindre forandringer i MODY8-genet.

Den andre delen av prosjektet har vært å studere musemodeller for MODY8 ved Harvard Medical School i Boston, USA. Disse studiene har vært utført i professor C. Ronald Kahns laboratorium og er initiert ved professor dr med Pål R. Njølstad og dr med Helge Ræder i forskningsgruppen. For å undersøke om det er manglende effekt av proteinet som er årsak til sykdommen hos pasientene, har vi undersøkt en såkalt ”knock-out” musemodell, der genet er ødelagt i musene.

Ved syv og ti måneders alder – tilsvarende middelaldrende mennesker - er musene blitt undersøkt på samme måte som man kan undersøke personer med mistenkt diabetes. Det er for eksempel tatt blodprøver og avføringsprøver, og gjort glukosebelastningstester samt insulintoleransetest. Det er også tatt vevsprøver fra bukspyttkjertelen og andre vev til histologiske og avanserte molekylære undersøkelser. Foreløpig ser det ut som om mangelen på genet gir en tendens til pre-diabetes hos hunnmus, men undersøkelsene er ikke ferdige og det er for tidlig å trekke sikre konklusjoner.

En alternativ hypotese er at genfeilen fører til at proteinet får nye funksjoner, eller setter i gang prosesser som betennelse eller celledød. For å undersøke denne muligheten, har vi utviklet en transgen musemodell, der det humane genet med genfeilen er blitt implantert i musenes arvemateriale. Musene skal nå gjennomgå omfattende undersøkelser.

Studier av sykdomsmekanismen ved MODY8 kan gi ny innsikt i mekanismene som bidrar til utvikling av vanlig diabetes.

**1 vitenskapelige artikler er publisert i 2006:**

Raeder H, Johansson S, Holm PI, Haldorsen IS, Mas E, Sbarra V, Nermoen I, Eide SA, Grevle L, Bjørkhaug L, Sagen JV, Aksnes L, Søvik O, Lombardo D, Molven A, Njølstad PR
"Mutations in the CEL VNTR cause a syndrome of diabetes and pancreatic exocrine

dysfunction."
Nat Genet. 2006;38(1):54-62
PMID: 16369531

**3 forskningspublikasjoner i 2006:**

Vesterhus M, Ræder H, Bindoff L, Molven A, Berstad A, Njølstad PR
"Therapeutic Study in a Family with a Novel Diabetes Syndrome with Exocrine Insufficiency"
ADA, Washington, juni 2006, Abstract.

Vesterhus M, Ræder H, Kulkarni RN, Kahn CR, Njølstad PR
"Pancreatic Function in Carboxyl-Ester Lipase Knockout Mice"
Abstract, submitted. ADA juni 2007.

Vesterhus M, Ræder H, Bindoff L, Molven A, Berstad A, Njølstad PR
"A Novel Diabetes Syndrome with Exocrine Insufficiencyand Beta Cell Dysfunction: A Therapeutic Study"
ENDO 2006, Boston, juni 2006. Abstract.

**1 doktorgrader er avlagt i 2006:**

Ræder H
"Novel monogenic causes of diabetes and exocrine pancreatic dysfunction"
Oktober 2006
Hovedveileder: Pål R. Njølstad

Forskningsprosjekt 911219:

# Prevention and treatment of gastric canser cells by fish proteins

Prosjektansvarlig: **Asgaut Viste** (asgaut.viste@helse-bergen.no), Helse Bergen HF
Prosjektet er tilknyttet Nasjonal strategi for kreftområdet i Nasjonal helseplan.

## Forekomst av magekreft hos rotter foret fiskeolje og fiskeprotein

**Bioaktive fettsyrer og fiskeprotein har effekt på celledød. I denne studien forer vi rotter med dietter med varierende innhold av protein og fett for å undersøke forekomst av magekreft hos dyrene. I tillegg skal vi bruke cellekulturer for å analysere effekten av bioaktive fettsyrer og fiskeprotein på kreftcellene.**

Hensikten med studien er å undersøke om

1) bioaktive fettsyrer og fiskeprotein har en gunstig effekt på carcinogenese hos rotter
2) høyt inntak av mettet fett har en motsatt effekt ved å øke forekomst av kreft hos rottene.

Magekreft er til tross for redusert forekomst fortsatt en hyppig og alvorlig kreftform i Norge. I tillegg vet en at kreft i nedre del av spiserøret er den kreftform som på verdensbasis har den største prosentvise økning. En antar at størsteparten av disse krefttilfellene er relatert til kosthold og ulike substanser som en får i seg via fordøyelsessystemet.

Det er kjent at noen fettsyrer og derivater av disse fører til celledød hos kreftceller. En fettsyre - TTA - synes å trigge apoptosen via mitokondrie-relaterte mekanismer. I de senere år er det også kjent at omega-3 fettsyrer, som finnes i store mengder i fiskeoljer, er ansvarlig for den gunstige effekten på blodlipidene. I tillegg viser det seg at proteiner i fiskeoljene også spiller en viktig rolle
Etter etablering av en kirurgisk refluksmodell hvor tynntarmsinnhold strømmer tilbake til magesekken vil ca. 30 % av rottene utvikle magekreft etter 1 års observasjon. Ved å gi rottene ulik tilsetning av protein og fiskeolje vil vi undersøke om dette fører til endret kreftforekomst.

I en annen delstudie vil vi undersøke vekstbegrensende potensiale av bioaktive fettsyrer og fiskeprotein i cellekultur med magekreftceller. Dette innebærer også studier av molekylære mekanismer for vekstregulering og mitokondriefunksjon ved bruk av fettsyrer og fiskeprotein. Resultatene fra studiene vil kunne indikere om fiskeoljer og protein har et potensiale innen forebygging av mage-spiserørskreft.

Forskningsprosjekt 911299:

# Developement of a subunit vaccine for prevention of reactivation of tuberculosis

Prosjektansvarlig: **Harald G. Wiker** (harald.wiker@gades.uib.no), Universitetet i Bergen
Prosjektet er tilknyttet Kompetansesenter i sykehushygiene.

## Nye vaksinekandidater mot tuberkulose

**Nye vaksiner basert på proteiner som skilles ut / eksporteres fra tuberkelbasillene er av særlig interesse for utvikling av nye vaksiner fordi man mener at beskyttende immunitet mot tuberkulose er rettet mot slike proteiner.**

Til tross for omfattende BCG-vaksinering siden 1970-tallet er tuberkulose fortsatt et betydelig problem på verdensbasis. Vaksinen gir ikke den ønskede effekten. De siste 10-15 årene har det vært utført en stadig mer målrettet forskningsinnsats for å utvikle nye vaksiner, og flere vaksinekandidater er nå i klinisk fase I-utprøving og planlegges å gå til fase III i 2010. Etter dette vil det fortsatt ta flere år før man får endelig svar på om en ny vaksine vil redusere forekomsten av tuberkulose.

Selv om flere av vaksinekandidatene er lovende, er det betydelig usikkerhet knyttet til om de kan løse tuberkuloseproblemet. Man har ikke tilstrekkelig kjennskap til hva som gir beskyttende immunitet. Nye tuberkulosestammer er på fremmarsj, mens dagens vaksinekandidater er utviklet for å gi beskyttelse mot noen få laboratoriestammer av tuberkelbasiller og vil ikke nødvendigvis gi beskyttelse mot hele spekteret av tuberkelbasiller. Beregninger viser at en effektiv vaksine mot latent tuberkulose vil gi en snarlig og kraftig reduksjon i forekomsten av tuberkulose, men dagens vaksinekandidater er utviklet i dyremodeller som måler effekt mot primær tuberkulose og ikke i modeller som måler effekt mot reaktivert tuberkulose. Det har derfor stor betydning å sikre at det eksperimentelle grunnlaget for en eller flere nye tuberkulosevaksiner er best mulig.

I dette prosjektet arbeider vi med å klarlegge om en rekke utskilte proteiner fra tuberkelbasiller som vi nylig har oppdaget ved hjelp av moderne metoder kan være kandidater for inklusjon i nye vaksiner mot tuberkulose. Vi har begynt å kartlegge immunresponser mot disse proteinene ved hjelp av blodprøver fra BCG vaksinerte personer, fra friske personer som er blitt smittet med tuberkulose og fra pasienter som er syke med tuberkulose. Noen av proteinene gjenkjennes av immunceller fra disse. Videre arbeid består i å undersøke om disse proteinene kan anvendes som vaksine ved at de gir beskyttelse mot utvikling av tuberkulose i dyremodeller.

**3 vitenskapelige artikler er publisert i 2006:**

Wiker HG, Mustafa T, Målen H, Riise AM
"Vaccine approaches to prevent tuberculosis."
Scand J Immunol. 2006;64(3):243-50
PMID: 16918693

Al-Attiyah R, Madi N, El-Shamy AS, Wiker H, Andersen P, Mustafa A
"Cytokine profiles in tuberculosis patients and healthy subjects in response to complex and single antigens of Mycobacterium tuberculosis."
FEMS Immunol Med Microbiol. 2006;47(2):254-61
PMID: 16831212

Wiker HG, Bjune G
"[Tuberculosis vaccines]"
Tidsskr Nor Laegeforen. 2006;126(20):2678-81
PMID: 17057769

**7 forskningspublikasjoner i 2006:**

journalist Hafstad A og intervju med Wiker HG
"Aldri har flere blitt smittet"

Aftenposten 22 august 2006

Intervju med Wiker HG
"Tuberkulose"
Norgesglasset NRK radio P1 22 august 2006

Wiker HG
"Vaccine research in Norway: Status and future prospects"
TB vaccine conference 6. juni 2006 Arr: Landforeningen for hjerte og lungesyke

Wiker HG
"Identification of secreted proteins of Mycobacterium tuberculosis as a basis for vaccine development"
TB vaccine conference 6. juni 2006 Arr: Landforeningen for hjerte og lungesyke

Wiker HG
"Selected talk: Revealing the secreted proteome of Mycobacterium tuberculosis H37Rv"
National proteomics meeting 2006 bergen 7-8 aug 2006 Arr national proteomics platform (PROBE)

Wiker HG
"Secreted antigens of Mycobacterium tuberculosis H37Rv for novel vaccine design"
Guest lecture at Regional Research Laboratory, Jammu-Tavi, India 14 november 2006

Wiker HG, Målen H, Berven F, Fladmark K
"Late breaker: Revealing the secreted proteome of Mycobacterium tuberculosis H37Rv"
TB vaccines for the world 2006, Vienna 21 april 2006

**1 forskningsbiobanker er tilknyttet prosjektet:**

ID: 313 (FHI Biobankregisteret)
"Forskningsbiobank for infeksjonssykdommer"
Ansvarlig institusjon: Helse Bergen HF
Ansvarshavende: Halstensen A
Etablert i Ukjent

# Del 4: Lister og registre

- **Tematisk oversikt over forskningsprosjektene**
- **Medisinske kvalitetsregistre**
- **Forskningsbiobanker**
- **Avlagte doktorgrader 2006**
- **Belønningsmidler og prosjekter**
- **Manglende rapportering**

# Tematisk oversikt over forskningsprosjektene


| Anesthesia & Intensive Care | Side |
|---|---|
| **Flaatten, Hans**: Norsk intensivregister (Nasjonalt kvalitetsregister) | **205** |
| **Harboe**, **Torkel**: Anafylaktiske reaksjoner under anestesi (Forskerutdanning - dr.grad) | **263** |
| **Knappskog**, **Per**: Helgenomisk SNP-analyse: Fra identifikasjon av nye sykdomsgener til funksjonell genomforskning (Forskningsprosjekt) | **187** |
| **Semaeva**, **Elvira**: Inflammasjonsmarkører i vevsvæske fra trachea (Forskerutdanning - dr.grad) | **428** |
| **Svendsen**, **Øyvind Sverre**: Mekanismer for ødemdannelse ved akutt inflammasjon - rollen til den ekstracellulære matrix (Forskerutdanning - dr.grad) | **434** |
| **Søreide**, **Eldar**: Pasientsikkerhet, 3-årig prosjekt. Pasientsimulering og interaktiv læring. (Strategiske midler - forskningsprogram) | **213** |
| **Søreide**, **Eldar**: Akuttmedisinsk forskning (Strategiske midler - spesielle satsinger) | **321** |
| **Ulvik**, **Atle**: Langtidsoppfølging av pasienter med alvorlige skader behandlet ved Haukeland Universitetssykehus (Forskerutdanning - dr.grad) | **322** |

| Cardiac & Cardiovascular Systems | Side |
|---|---|
| **Brügger**-**Andersen**, **Trygve**: Risk Markers in coronary heart disease (Forskerutdanning - dr.grad) | **232** |
| **Carlsson**, **Anniken Hamang**: Plutselig død - genetisk risiko (Forskerutdanning - dr.grad) | **240** |
| **Dickstein**, **Kenneth**: Bone marrow transfer to enhance ST-elevation infarct regeneration - 2 (BOOST-2) (Forskningsprosjekt) | **241** |
| **Dickstein**, **Kenneth**: Autolog transfusjon av beinmarg til infarkt-relatert koronararterie for å forbedre myokard funksjon etter akutt infarkt med vellykket revaskularisering. (Strategiske midler - spesielle satsinger) | **241** |
| **Fanneløp, Tord O**.: Studier av global og regional hjertefunksjon etter ischemi (Forskningsprosjekt) | **173** |
| **Haugen**, **Oddbjørn**: Vevsødem og hjernefunksjon. Studier på normoterm og hypoterm væskelekkasje og cerebral ischemi ved bruk av hjertelunge maskin og forskjellige trykk og flow strategier (Forskerutdanning - dr.grad) | **374** |
| **Helle**, **Frank**: Calcium signalling in renal microvessels (Forskerutdanning - postdoc) | **180** |
| **Hirth**, **Asle**: Kardiopulmonal funksjon hos barn og unge voksne med hypertrofisk kardiomyopati (Forskerutdanning - dr.grad) | **269** |
| **Husby**, **Paul**: Studier på kuldeindusert mikrovaskulær lekkasje med organaffeksjon (Forskningsprosjekt) | **383** |
| **Iversen**, **Bjarne M.**: Cytokiner i vaskulær/interstitiel inflammasjon. Felles søknad fra Locus for sirkulasjonsforskning. (Forskningsprosjekt) | **184** |
| **Konstantinova**, **Svetlana**: Ernæring, livsstil, homocystein, betain og genetisk variasjon (Forskerutdanning - dr.grad) | **139** |
| **Larsen**, **Alf Inge**: Effekt av biventrikkulær pacing på inflammasjon og perifer muskulatur hos hjertesviktpasienter (Forskningsprosjekt) | **283** |

| | |
|---|---|
| **Larsen**, **Terje H.**: Non-invasiv diagnostikk av koronar hjertesykdom med 3T høyfelt magnettomografi (Forskningsprosjekt) | **284** |
| **Manhenke**, **Cord**: Magnetic resonance imaging, myocardial infarction and development of heart failure (Forskerutdanning - dr.grad) | **293** |
| **Nilsen, Dennis W. T**. : Relation of EPA and DHA content in cellular membranes of red blood cells to clinical outcome in patients hospitalized with chest pain (Forskningsprosjekt) | **145** |
| **Norekvål, Tone Merete**: Livskvalitet hjå eldre kvinner med gjennomgått hjerteinfarkt (Forskerutdanning - dr.grad) | **296** |
| **Nygård, Ottar**: Preventiv kardiologi - kliniske studier med fokus på ernæring (Forskningsprosjekt) | **298** |
| **Nygård**, **Ottar**: Registerforskning (Strategiske midler - sterke miljøer) | **147** |
| **Ohm, Ole-Jørgen**: Utvikling av ny behandlingsmetode for atrieflimmer: Elektrisk isolasjon av lungevenene og venstre atrium med kateterablasjon (Forskningsprosjekt) | **300** |
| **Pönitz, Volker**: Risk markers in Acute Coronary Syndromes-evaluation of factor XII as a prognostic marker (Forskerutdanning - dr.grad) | **303** |
| **Seljeskog, Esben**: Hvordan forbedre blodplatekonsentrater for transfusjon? (Forskerutdanning - dr.grad) | **307** |
| **Staal, Eva Marianne**: Hypertensjon og koronar aterosklerose (Forskerutdanning - postdoc) | **313** |
| **Aarsetøy, Hildegunn**: Forekomst av n-3 fettsyrer i cellemembraner og risiko for plutselig hjertedød (Forskerutdanning - dr.grad) | **334** |
| **Aase, Margrethe**: Livets grunnvilkår i medisinsk praksis (Forskerutdanning - dr.grad) | **336** |


## Dermatology & Veneral Diseases


| | Side |
|---|---|
| **Nilsen, Arvid:** Herpes genitalis - kliniske og epidemiologiske aspekter (Korttidsprosjekt) | **295** |


## Endocrinology & Metabolism


| | Side |
|---|---|
| **Bakke, Marit**: Use of transgenic animal models to explore gene regulatory mechanisms in vivo (Forskningsprosjekt) | **168** |
| **Bjerknes**, **Robert**: Vekststudien i Bergen (Forskningsprosjekt) | **231** |
| **Fadnes, Dag**: Adipocytt genekspresjon før og etter overvektsoperasjon (Forskningsprosjekt) | **172** |
| **Halstensen, Alfred**: Ernæring - forskningssatsing (Strategiske midler - forskningsprogram) | **178** |
| **Halvorsen Røst, Therese**: Mekanistiske studier av mitokondriets rolle i vekstregulering av brystkreft (Forskerutdanning - dr.grad) | **372** |
| **Husebye, Eystein S.**: Autoimmune polyendocrine syndrome type 1 (Forskningsprosjekt) | **386** |
| **Husebye, Eystein**: Endokrinologi (Strategiske midler - belønning NFR) | **385** |
| **Mellgren, Gunnar** : Steroid receptor coactivators - molecular regulation and clinical significance (Forskningsprosjekt) | **410** |

**Molnes, Janne**: Glucokinase - the glucose sensor (Forskerutdanning - dr.grad) **411**

**Moter Erichsen, Martina**: Nasjonal studie av Addisons sykdom med vekt på epidemiologi, dødsårsaker, assosiert sykdom og subjektiv helse (Forskerutdanning - dr.grad) **144**

**Njølstad, Pål Rasmus**: Functional genomics and diabetes in Norway (Forskningsprosjekt) **417**

**Njølstad, Pål Rasmus**: Pediatri (Strategiske midler - belønning NFR) **415**

**Sandal, Tone**: Mechanistic studies of SCHAD deficiency - a novel link between fatty acid oxidation and insulin secretion (Forskerutdanning - postdoc) **196**

**Sandberg, Sverre**: Nasjonalt diabetesregister for voksne (Nasjonalt kvalitetsregister) **156**

**Sandberg, Sverre**: Registerforskning ved Nasjonalt kompetansesenter for porfyrisykdommer (Forskningsprosjekt) **155**

**Vesterhus, Mette**: Kliniske og molekylærbiologiske studier av et nytt diabetessyndrom (Forskerutdanning - dr.grad) **446**

**Vesterhus, Mett**e: Kliniske og molekylærbiologiske studier av et nytt diabetessyndrom (Utenlandsstipend) **445**

**Våge, Villy**: Eating habits, waist circumference and levels of hormones, metabolites and …. (Prosessmidler) **215**

**Ørn, Stein**: Magnetic resonance imaging, myocardial infarction and development of heart failure (Forskningsprosjekt) **332**


## Gastroenterology & Hepatology


**Arslan, Gülen** : Food hypersensitivity: Further studies to improve the understanding of pathophysiology, Diagnosis and Gut Ecology (Korttidsprosjekt) **219**

**Berstad, Arnold**: Vaksinasjon mot IBD: En spennende, ny behandling (Forskningsprosjekt) **228**

**Berstad, Arnold**: Tverrfaglig forskning på kost, fordøyelse og helse, med fokus på betydning av stress, marin kost og tarmøkologi (Forskningsprosjekt) **230**

**Erichsen, Kari**: Jernbehandling av Crohns sykdom (Forskerutdanning - dr.grad) **251**

**Hoff, Dag Arne L**.: Biomechanics of the Oesophagus in Patients with Functional Chest Pain studied by a multi-modal device (Forskerutdanning - dr.grad) **181**

**Lærum, Ole Didrik**: Cancer-stromale interaksjoner ved tidlig invasiv kreft i gastrointestinaltraktus (Forskningsprosjekt) **292**


## Geriatrics & Gerontology


**Naik, Mala**: Diagnostic criteria in dementia (Prosessmidler) **294**


## Health Care Science & Services


**Bjorvatn, Afsaneh**: Helseøkonomi - Fritt sykehusvalg. (Strategiske midler - spesielle satsinger) **202**

**Davidsen, Pål**: Logistikk - forprosjekt (Strategiske midler - spesielle satsinger) **203**

**Guldbrandsøy, Kari**: Ledelse og organisasjon: Ledelse av endring i foretak (Strategiske midler - spesielle satsinger) **207**

**Guribye, Eugene**: Flyktninger og mentale helsetjenester - en casestudie i Bergen (Forskerutdanning - dr.grad) **208**

**Kristensen, Gunn B.B**.: Egenmåling av blodsukker hos diabetikere. (Forskerutdanning - dr.grad) **278**

**Rosland, Jan Henrik**: Optimalisering av analgetikabehandling hos kreftpasienter (Prosessmidler) **305**

**Severinsson, Elisabeth**: Oppstartsmidler (Strategiske midler - spesielle satsinger) **211**

**Stormark, Kjell Morten**: Barn i Bergen (Forskningsprosjekt) **158**

**Wiig, Tore**: Pasientsikkerhet, treårig prosjekt. Prinsipper og modeller for risikostyring. Fagansvarlig er Terje Aven. (Strategiske midler - forskningsprogram) **171**

## Hematology — Side

**Apelseth, Torunn Oveland**: Produktkvalitet og komplikasjoner ved blodplatetransfusjoner (Forskerutdanning - dr.grad) **340**

**Berentsen, Sigbjørn**: Kronisk kuldeagglutininsykdom - videre studier (Forskerutdanning - postdoc) **225**

**Hovland, Randi**: Utvidet analyse av mutasjoner ved akutt myelogen leukemi for å finne nye diagnostiske og prognostiske markører (Korttidsprosjekt) **377**

**McCormack, Emmet**: In vivo modeller for utvikling av ny leukemibehandling (Forskerutdanning - postdoc) **408**

**Olsnes, Astrid M.**: Cellulærimmunologiske og cellebiologiske studiar ved Akutt myelogen leukemi (AML). Delprosjekt: Kjemikinnettverk ved AML. (Forskerutdanning - dr.grad) **193**

**Ryningen, Anita**: Differensieringsinduserende terapi ved AML (Forskningsprosjekt) **422**

**Sundic, Tatjana**: Behandlingseffekt av erytrocyttoferese sammenlignet med fullblodstapping hos pasienter med hemakromatose (Prosessmidler) **315**

**Sviland, Lisbeth**: Skin explant model of graft versus host disease (Korttidsprosjekt) **316**

## Immunology — Side

**Bolstad, Anne Isine**: Gene and protein expression profiling in Sjögren`s syndrome (Forskningsprosjekt) **234**

**Bratland, Eirik** : Cellular immunity in autoimmune Addison`s disease (Forskerutdanning - dr.grad) **236**

**Gøransson, Lasse**: Tynnfibernevropati ved immunologisk sykdom (Forskerutdanning - dr.grad) **260**

**Haaheim, Lars Reinhard**: Clinical trial of a cell-grown H7N1 avian influenza vaccine (Korttidsprosjekt) **388**

**Jonsson, Roland**: Sjögren`s syndrome - molecular and clinical markers for diagnosis and progression (Forskningsprosjekt) **393**

## Infectious Diseases — Side

**Grewal, Harleen**: Tuberculosis: Diagnosis, host-pathogen interaction and prediction of disease outcome (Forskningsprosjekt) **174**

| | |
|---|---|
| **Langeland, Nina**: Klinisk infeksjonsmedisinsk forskning i U-land (Forskningsprosjekt) | **281** |
| **Malen, Hiwa**: Overflatemarkører på tuberkelbasiller (Forskerutdanning - dr.grad) | **404** |
| **Pathak, Sharad**: Effekterna av HIV-infektion på mykobakteriers tillväxt i monocytoida celler (Forskerutdanning - dr.grad) | **194** |
| **Stavrum, Ruth**: Functional genomics and molecular typing of Mycobacterium tuberculosis (Forskerutdanning - dr.grad) | **197** |
| **Wiker, Harald G.**: Developement of a subunit vaccine for prevention of reactivation of tuberculosis (Forskningsprosjekt) | **449** |
| **Åsjø, Birgitta**: Effekterna av HIV-infektion på mykobakteriers tillväxt i dendritiska celler (Korttidsprosjekt) | **201** |

| **Neurology** | **Side** |
|---|---|
| **Bø, Lars**: Multiple Sclerosis. Gene Expression Profiling of Histopathological and Clinical hetrogenity (Forskningsprosjekt) | **352** |
| **Dahl, Julie**: Multippel sklerose og svangerskap (Forskerutdanning - dr.grad) | **128** |
| **Gjerstad, Michaela-A.**: Søvnforstyrrelser ved Parkinsons sykdom (Korttidsstipend) | **255** |
| **Helland, Christian Andre**: Klinisk, radiologisk og nevropsykologisk evidens for at intrakraniale araknoidale cyster bør opereres (Forskerutdanning - dr.grad) | **267** |
| **Larsen, Jan Petter**: Parkinsonstudien på Vestlandet og i Aust-Agder (PARKVEST). (Forskningsprosjekt) | **141** |
| **Luckman, Steven Paul**: Cytotoxic effects of myasthenia gravis patient sera (Forskerutdanning - postdoc) | **400** |
| **Owe, Jone Furlund**: Hjerteaffeksjon ved myasthenia gravis (Forskerutdanning - dr.grad) | **302** |
| **Storstein, Anette**: Karakterisering av paraneoplastiske autoantistoffer (Forskerutdanning - postdoc) | **432** |
| **Totland, Cecilie**: Autoantistoffer ved paraneoplastisk nevrologisk sykdom (Forskerutdanning - dr.grad) | **436** |
| **Ulvik, Rune J.**: Oppbygging av vitenskapelig kompetanse innen diagnostisk proteomikk for å utvikle og forbedre tidlig diagnostikk av kronisk og degenerativ sykdom (Korttidsprosjekt) | **323** |
| **Vedeler, Christian**: Karakterisering av paraneoplastiske autoantistoffer (Forskningsprosjekt) | **441** |
| **Vedeler, Christian**: Nevrologi (Strategiske midler - belønning NFR) | **439** |
| **Waje-Andreassen, Ulrike**: Hjerneslag og inflammasjon (Forskerutdanning - dr.grad) | **330** |

| **Nursing** | **Side** |
|---|---|
| **Giske, Tove**: Å vente på å få ein diagnose (Forskerutdanning - dr.grad) | **253** |

| **Obstetrics & Gynecology** | **Side** |
|---|---|
| **Ebbing, Cathrine**: Arteriell blodforsyning til lever og tarm i fosterlivet. Utvikling av ny diagnostisk ultralydmetode ved vekstforstyrrelser (Forskerutdanning - dr.grad) | **245** |

**Johnsen, Synnøve Lian**: Fetal size and growth (Forskerutdanning - postdoc) **275**

**Lie, Rolv Terje**: Genetiske risikofaktorer for preeklampsi ved et mor-far-barn triade design (Forskningsprosjekt) **190**

## Oncogenesis & Cancer Research

Side

**Akslen, Lars A**.: Genmarkører og nye behandlingsstrategier ved urogenital kreft (GATES) (Forskningsprosjekt) **337**

**Arnesen, Thomas**: Cancer thyroideae - molekylærbiologi og klinikk (Forskerutdanning - postdoc) **342**

**Bachmann, Ingeborg M.**: Tumorbiologiske markører ved aggressive melanomer (Korttidsstipend) **344**

**Bjerkvig, Rolf**: Eksperimentell terapi og biologiske mekanismer relatert til hjernesvulsters vekst og spredning (Forskningsprosjekt) **350**

**Brydøy, Marianne**: Senvirkninger etter behandling for testikkelkreft med vekt på fertilitet og hørsel. (Forskerutdanning - dr.grad) **237**

**Chrisanthar, Ranjan**: Identifisering av genforandringer, epigenetiske forandringer og gene slicing i relasjon til kjemoresistens ved primær-, samt metastatisk brystkreft. (Forskerutdanning - dr.grad) **354**

**Dahl, Olav**: Onkologi og hematologi (Strategiske midler - belønning NFR) **357**

**Dahl, Olav**: Klinisk kreftforskning med vekt på translasjonsstudier av molekylære markører for terapirespons (Forskningsprosjekt) **363**

**Døskeland, Stein Ove**: New apoptosis inductors in AML (Forskningsprosjekt) **365**

**Engelsen, Ingeborg Bø**: Tumor markers Predicting Lymph Node Metastases in Endometrial Carcinoma (Forskerutdanning - dr.grad) **248**

**Fladmark, Kari Espolin**: Fosfoprotein-proteomikk for identifikasjon av nye behandlingsmål (Forskningsprosjekt) **367**

**Gjerde, Jennifer**: Optimalisering av kreftbehandling med tamoxifen (Forskerutdanning - dr.grad) **254**

**Gjertsen, Bjørn Tore**: Signalling networks and p53 biosignatures in AML (Forskningsprosjekt) **369**

**Gullberg, Donald**: Role of mesenchymal collagen receptors for tissue integrity and carcinoma growth (Forskningsprosjekt) **176**

**Helgeland, Lars**: Nye teknikker i hematopatologisk diagnostikk og forskning (Utenlandsstipend) **376**

**Immervoll, Heike**: Molekylære mekanismer og stamcellemarkører ved kreft i bukspyttkjertelen (Forskerutdanning - dr.grad) **183**

**Kalland, Karl-Henning** : Subclassification and molecular monitoring of treatment of patients with acute myelogenous leukemia (AML) (Forskningsprosjekt) **395**

**Knappskog, Stian**: Kjemoresistens: Sammenligning av defekter i apoptoseveiene ved malignt melanom og brystkreft (Forskerutdanning - dr.grad) **397**

**Knappskog, Per Morten**: Intrakranielle svulster. Identifisering og karakterisering av biomarkører for invasivitet og residiv. (Forskningsprosjekt) **188**

**Larsen, Annette**: Akutt stråleskade i tarm: Ny diagnostikk og forebygging av bivirkninger i tarm. (Forskerutdanning - dr.grad) **285**

**Lien, Ernst A.**: Antiestrogen treatment of breast canser (Forskningsprosjekt) **287**

| | |
|---|---|
| **Lund-Johansen, Morten**: Kliniske og eksperimentelle studier av vestibularisschwannomer (Forskningsprosjekt) | **291** |
| **Roth, Kjetil**: Diagnostisk utbytte av endobronkial ultralyd ved utredning av mistenkt malign sykdom i lungene der forandringene ikke er synlig bronkoskopisk (Korttidsstipend) | **306** |
| **Steinbakk, Anita**: Prevention of over- and undertreatment of endometrial hyperplasia (Forskerutdanning - dr.grad) | **431** |
| **Thorsen, Frits Allan**: Studie av biologiske effekter etter stråleknivsbehandling av maligne hjernesvulster (Forskningsprosjekt) | **199** |
| **Varhaug, Jan Erik**: Cancer thyreoideae - Molekylærbiologi og klinikk (Forskningsprosjekt) | **337** |
| **Vintermyr, Olav Karsten**: Tverrfaglig diagnostikk og forskning ved sarkomer, lymfomer og residivsykdom ved lymfatisk neoplasi (Forskningsprosjekt) | **325** |
| **Viste, Asgaut**: Prevention and treatment of gastric canser cells by fish proteins (Forskningsprosjekt) | **448** |

| **Ophthalmology** | **Side** |
|---|---|
| **Bredrup, Cecilie**: Opphold på Honorary Fellowship Great Ormond Street Hospital for Children (London) (Utenlandsstipend) | **169** |
| **Christensen, Anne Elisabeth**: Funksjonelle aspekter og molekylære endringer ved arvelige øyesykdommer (Forskningsprosjekt) | **356** |
| **Rødahl, Eyvind**: Synshemming hos barn og unge under 20 år (Forskningsprosjekt) | **154** |

| **Ortopedics** | **Side** |
|---|---|
| **Arthursson, Astvaldur Johann**: Kirurgiske tilganger til hofteleddet og resultat av hofteprotesekirurgi (Forskerutdanning - dr.grad) | **221** |
| **Engesæter, Lars Birger**: Medfødt hofteleddsdysplasi og risiko for utvikling av artrose i ung voksen alder (Forskningsprosjekt) | **250** |
| **Furnes, Ove**: Charnley vs. Spectron/Reflection, en prospektiv, randomisert RSA-studie. (Forskningsprosjekt) | **252** |
| **Furnes, Ove**: Nasjonalt register for leddproteser (Nasjonalt kvalitetsregister) | **132** |
| **Mølster, Anders**: Biomaterialer: Forskning og kvalitetskontroll (Forskningsprosjekt) | **413** |

| **Otorhinolaryngology** | **Side** |
|---|---|
| **Klausen, Olav**: Har tidlig sekretorisk otitt en effekt på senere språk- og lytteferdigheter (Prosessmidler) | **270** |
| **Olofsson, Jan**: Fagområdet ØHN (Strategiske midler - belønning NFR) | **420** |

| **Pediatrics** | **Side** |
|---|---|
| **Andreassen, Andreas**: Venepunksjon versus hæl-lansett ved blodprøvetaking hos nyfødte (Forskningsprosjekt) | **217** |
| **Berg, Ansgar:** Rasjonale for væsketerapi og inotropisk støtte hos nyfødte premature barn med hypotensjon (Forskningsprosjekt) | **226** |

**Berle, Jan Øystein**: Psykofarmakologisk behandling ved schizofreni (Forsknings-prosjekt) **346**

**Leversen, Katrine Tyborg**: Prosjekt ekstrem prematuritet - oppfølging ved 5 års alder (Forskerutdanning - dr.grad) **286**

**Luukko, Keijo**: Identification of Genes behind inherited Dental Defects in Norwegian Families in Western Norway (Forskningsprosjekt) **401**

**Martinez, Aurora**: Therapeutic approaches for the correction of misfolding mutations (Forskningsprosjekt) **406**

**Moster, Dag:** Perinatale faktorers påvirking på voksenlivet (Forskningsprosjekt) **143**

## Psychiatry & Clinical Psychology

**Side**

**Arnestad, Helga Myrseth**: Spilleavhengighet. Måling, personlighet og behandling (Forskerutdanning - dr.grad) **218**

**Bjørkvik, Jofrid**: Symptomer og symptomendringer hos pasienter i et distriktspsykiatrisk senter (Forskningsprosjekt) **233**

**Duric, Nezla**: Neurofeedback i behandling av ADHD (Prosessmidler) **243**

**Dørheim Ho-Yen, Signe**: Depression in the postnatal period, differences in prevalence, risk factors and health care seeking practice for Norwegian and Nepali women (Forskerutdanning - dr.grad) **130**

**Ehrt, Uwe**: Depresjon ved Parkinsons sykdom (Forskerutdanning - dr.grad) **246**

**Havik, Odd**: Angst hos barn og voksne. Kartlegging og behandling. (Strategiske midler - forskningsprogram) **264**

**Heiervang, Einar**: A naturalistic effectiveness study of intervention in child mental health (Korttidsprosjekt) **209**

**Hove, Oddbjørn**: Epidemiologisk undersøkelse av psykiske lidelser hos voksne med psykisk utviklingshemming (Forskerutdanning - dr.grad) **135**

**Hugdahl, Kenneth**: Integrated neuroscience and psychiatric disorders (Strategiske midler - sterke miljøer) **381**

**Hugdahl, Kenneth**: Auditory hallucinations in schizophrenia: Function and structural MR imaging (Forskningsprosjekt) **379**

**Haavik, Jan**: ADHD in the adult Norwegian population (Forskningsprosjekt) **390**

**Joa, Inge**: POST-TIPS. Langtidseffekt av VUP-forkortelse i TIPS-studien. (Forskerutdanning - dr.grad) **271**

**Johannessen, Jan Olav**: Indigo-prosjektet - TIPS (Strategiske midler - spesielle satsinger) **273**

**Johannessen, Jan Olav**: Regionalt forskningsnettverk - psykose (Strategiske midler) **274**

**Jørgensen, Hugo**: Selvmordsproblematikk i psykiatriske akuttmottak. En prospektiv oppfølgingsstudie av pasienter innlagt i psykiatriske akuttmottak (PAM) i Helse Bergen på grunn av selvmordsrisiko (Forskningsprosjekt) **310**

**Jørgensen, Hugo A**.: In vivo spektroskopi for undersøkelse av patologi i basalgangliene hos rotter behandlet med antipsykotika (Korttidsprosjekt) **186**

**Lund, Anders**: Magnet spektroskopi ved alvorlig depresjon (Forskningsprosjekt) **288**

**Lunde, Linn-Heidi**: Kronisk smerte hos eldre - psykologisk utredning og behandling (Forskerutdanning - dr.grad) **289**

| | |
|---|---|
| **Norman, Elisabeth**: Intuition and mental health (Forskerutdanning - postdoc) | **292** |
| **Ræder, Maria Barøy**: Lipogenic effects of psychopharamacological drugs (Forskerutdanning - dr.grad) | **424** |
| **Steen, Vidar M.**: Funksjonell genomforskning av schizofreni og manisk depressiv sinnslidelse (Forskningsprosjekt) | **429** |
| **Stige, Brynjulf**: Ressursorientert musikkterapi i psykiatrien, en randomisert studie (Forskningsprosjekt) | **309** |
| **Sørebø Danielsen, Yngvild**: Childhood obesity. Characteristics and treatment. (Forskerutdanning - dr.grad) | **319** |
| **Vaage, Aina Basilier**: Etterundersøkelse av vietnamesiske flyktninger (Forskningsprosjekt) | **327** |
| **Årsland, Dag**: Demensstudien på Vestlandet: Kognitive, psykiatriske og motoriske problemer hos pasienter med demens. En prospektiv, klinisk-patologisk studie (Forskningsprosjekt) | **167** |
| **Årsland, Dag**: DEMVEST (Strategiske midler - spesielle satsinger) | **167** |

| **Public, Environmental & Occupational Health** | **Side** |
|---|---|
| **Øyen, Nina**: Folkesykdommer i Danmark - Norge (Utenlandsstipend) | **166** |

| **Radiology, Nuclear Medicine & Medical Imaging** | **Side** |
|---|---|
| **Beyer, Mona K.**: Hjerneatrofi ved Parkinsons sykdom (Forskerutdanning - dr.grad) | **348** |
| **Haldorsen, Ingfrid Salvesen**: Primære lymfomer i sentralnervesystemet i Norge (Forskerutdanning - dr.grad) | **262** |
| **Rørvik, Jarle**: MR nyrer med funksjonell avbildning - en tverrfaglig satsning (Forskningsprosjekt) | **426** |
| **Taxt, Torfinn**: Voxel specific blind estimation of perfusion parameters in leaky capillaries (Forskningsprosjekt) | **435** |

| **Rehabilitation** | **Side** |
|---|---|
| **Hagen, Ellen Merete**: Traumatiske ryggmargsskader - en klinisk epidemiologisk studie (Forskerutdanning - dr.grad) | **134** |
| **Lybæk, Helle**: Anvendelse af mikromatriseteknologi ved psykomotorisk udviklingshæmning (Forskerutdanning - dr.grad) | **402** |
| **Våge, Villy**: Helserelatert livskvalitet, angst og depresjonsplager hos pasienter med sykelig overvekt før og etter behandling i treningssenter (Prosessmidler) | **326** |

| **Respiratory diseases and allergy** | **Side** |
|---|---|
| **Bakke, Per**: Chronic respiratory disease: Genes and inflammatory markers in chronic obstructive pulmonary disease (COPD) (Forskningsprosjekt) | **222** |
| **Dorløchter, Ludger**: Sammenhenger mellom ernæring, energiforbruk og lungesykdom ved cystisk fibrose (Forskerutdanning - dr.grad) | **342** |
| **Eagan, Tomas Mikal Lind**: Systemiske inflammasjonsmarkører ved KOLS (Forskerutdanning - postdoc) | **244** |
| **Gulsvik, Amund**: Lungemedisin (Strategiske midler - belønning NFR) | **258** |

| | |
|---|---|
| **Johannessen, Ane**: Insidens, prevalens og risikofaktorer for KOLS (Korttidsstipend) | **137** |
| **Lærum, Birger N.**: Astma og allergi hos unge voksne. Grunnleggende faktorer i fosterliv og barndom (Forskerutdanning - dr.grad) | **142** |
| **Storaas, Torgeir**: Spesifikk og uspesifikk nasal provokasjon samt slimhinnereaktivitet i nedre luftveier ved yrkesrelatert rhinitt hos bakere (Forskningsprosjekt) | **311** |
| **Svanes, Cecilie**: Kvinnelige kjønnshormoner og astma/allergi (Forskningsprosjekt) | **159** |
| **Voll-Aanerud, Marianne**: Health related quality of life related to respiratory symptoms and COPD (Forskerutdanning - dr.grad) | **164** |

| **Substance Abuse** | **Side** |
|---|---|
| **Laberg, Jon Christian**: Forskningsprogram rus (Strategiske midler - forprosjekt) | **280** |
| **Lorens, James**: Senter for translasjonell forskning (Strategiske midler - sterke miljøer) | **399** |

| **Surgery** | **Side** |
|---|---|
| **Beisland, Christian:** Kirurgi - forprosjekt (Strategiske midler - forprosjekt) | **224** |
| **Bergamaschi, Roberto**: Pexy vs. No Pexy in Abdominal Surgery for Full Thickness Rectal Prolapse in Adults (Prosessmidler) | **270** |
| **Heikkilä, Reino**: Mikrometastaser til vaktpost-lymfeknuter ved tykktarmskreft (Forskningsprosjekt) | **265** |
| **Sigurdsson, Helgi Kjartan**: Prognose ved avansert rectum cancer, en nasjonal cohortstudie (Forskerutdanning - dr.grad) | **308** |
| **Søiland, Håvard**: Brystkreft, ApoD og andre prognostiske faktorer - en klinisk, prognostisk og kvantitativ molekylærpatologisk studie. (Forskerutdanning - dr.grad) | **317** |
| **Søndenaa, Karl**: Insidens, mortalitet, diagnostikk og behandling av gallestenssykdom (Prosessmidler) | **318** |

| **Urology & Nephrology** | **Side** |
|---|---|
| **Gravdal, Karsten**: Angiogenese og molekylærbiologiske markører ved aggressiv prostatakreft (Forskerutdanning - dr.grad) | **256** |
| **Leh, Sabine**: Kronisk nyresvikt: Patogenese og behandlingsopsjoner (Forskerutdanning - dr.grad) | **189** |
| **O'Donnell, Máire**: Legesøkningsatferd og pasientpreferanser for valg av behandling belyst ved tilstanden urinkontinens hos kvinner (Forskerutdanning - dr.grad) | **152** |
| **Samsøe, Elisabeth Vaagen**: V1a-receptor and genetic hypertension (Forskerutdanning - dr.grad) | **195** |
| **Sund, Ståle**: Stenoser i intrarenale arterier kartlagt ved postmortale studier. (Prosessmidler) | **314** |
| **Vikse, Bjørn Egil**: Svangerskapsforhold og senere nyresykdom hos mor og barn (Korttidsprosjekt) | **162** |
| **Vågnes, Øyvind Brune**: The contribution of thromboxane and endothelin to the production of reactive oxygen species in young SHR (Utenlandsstipend) | **328** |

**Vågnes, Øyvind Brune**: G-protein coupled receptors in hypertension
(Forskerutdanning - postdoc) **329**

# Medisinske kvalitetsregistre

| Rapportert av | Navn på registeret | Oppstart |
|---|---|---|
| Nasjonalt kompetansesenter for nefropatologi | **Det Norske Nyrebiopsiregisteret** | Før 1990 |
| Nasjonalt kompetansesenter i porfyrisykdommer | **Nasjonalt porfyriregister** | 2002 |
| Nasjonalt kompetansesenter for MS | **Nasjonalt multippel sklerose behandlingsregister** | 2001 |
| Nasjonalt kompetansesenter i hjemmerespiratorbehandling | **Hjemmerespiratorregisteret** | 2004 |
| Flerregional funksjon – behandling av barn med leppe-kjeve-ganespalte | **Behandling av barn med LKG** | 1999 |
| Nasjonalt kompetansesenter for leddproteser | **Nasjonalt Korsbåndsregister** | 2004 |
| Nasjonalt kompetansesenter for leddproteser | **Nasjonalt Register for Leddproteser** | Før 1990 |
| Nasjonalt kompetansesenter for leddproteser | **Nasjonalt Hoftebruddregister** | 2005 |

# Forskningsbiobanker

Det nasjonale registeret over godkjente forskningsbiobanker ved Folkehelseinstituttet (FHI), Biobankregisteret. ID-nummeret refererer til dette.

Listen er sortert etter ansvarlig institusjon og deretter etter ID-nummer.

| **Universitetet i Bergen** |
|---|
| FHI ID: 130<br>"Prostatabiobank. Kliniske og molekylærbiologiske studier av pasienter med kreft i prostata"<br>Ansvarshavende: **Akslen LA** |
| FHI ID: 140<br>"Retrospektiv studie av maligne melanomer"<br>Ansvarshavende: **Akslen LA** |
| FHI ID: 156<br>"Forskningsbiobanken, Seksjon for lungemedisin og klinisk respirasjonsfysiologi, Institutt for indremedisin, Universitetet i Bergen."<br>Ansvarshavende: **Gulsvik A** |
| FHI ID: 163<br>"4S-biobanken i Bergen. The Scandinavian Simvastatin Survival Study"<br>Ansvarshavende: **Nygård O** |
| FHI ID: 235<br>"Inflammatorisk spyttkjertelsykdom"<br>Ansvarshavende: **Jonsson R** |
| FHI ID: 320<br>"Studier vedrørende patogenese, prognostiske faktorer og behandling ved gynekologisk cancer"<br>Ansvarshavende: **Akslen LA** |
| FHI ID: 336<br>"Studier vedrørende patogenese, prognostiske faktorer og behandling ved gynekologisk cancer"<br>Ansvarshavende: **Salvesen HB** |
| FHI ID: 441<br>"Biobank for molekylærbiologisk analyse av sykdomsmekanismer ved kreft i bukspyttkjertelen"<br>Ansvarshavende: **Molven A** |
| FHI ID: 589<br>"Molekylærgenetiske og epidemiologiske undersøkelser av mody-diabetesrelaterte gener"<br>Ansvarshavende: **Njølstad PR** |
| FHI ID: 888<br>"Etablering av en biobank for studier av ADHD hos voksne i Helseregion Vest"<br>Ansvarshavende: **Haavik J** |
| FHI ID: 1244<br>"Behandling av familier med barn med fedme"<br>Ansvarshavende: **Juliusson P** |
| FHI ID: 1507<br>"Klinisk utprøving av vaksine mot H7N1 fugleinfluensa"<br>Ansvarshavende: **Haaheim** |

## Helse Stavanger HF

FHI ID: 103
"Mors og barns bidrag til risiko for preeklampsi, en analyse av genetiske faktorer"
Ansvarshavende: **Nilsen ST**

FHI ID: 108
"RACS - Acute Coronary Syndromes"
Ansvarshavende: **Nilsen D**

FHI ID: 112
"OFAMI prosjektet"
Ansvarshavende: **Nilsen DWT**

FHI ID: 1504
"Revmatisk sykdom og nervesystemet"
Ansvarshavende: **Omdal R**

FHI ID: 1510
"Tykktarmskreft"
Ansvarshavende: **Heikkilä R**

FHI ID: 1531
"Ischemimarkører og Omega-3 index ved plutselig hjertedød."
Ansvarshavende: **Nilsen DWT**

FHI ID: Ikke registrert
"ARgentinean Risk Assessment Registry in ACS"
Ansvarshavende: **Nilsen DWT**

FHI ID: Ikke registrert
"Brystkreft, ApoD og andre prognostiske faktorer"
Ansvarshavende: **Søreide JA**

## Helse Førde HF

FHI ID: 392
"ADIPOGEN"
Ansvarshavende: **Fadnes DJ**

## Helse Fonna HF

FHI ID: 1357
"Hemokromatosebiobanken"
Ansvarshavende: **Sundic T**

## Helse Bergen HF

FHI ID: 76
"Register for organspesifikke autoimmune sykdommer (ROAS)"
Ansvarshavende: **Husebye E**

FHI ID: 82
"Kreft i skjoldbruskkjertelen"
Ansvarshavende: **Varhaug JE**

FHI ID: 83
"Biologisk variasjon av ALA, PBG og totalporfyriner i urin ved akutt intermitterende porfyri"
Ansvarshavende: **Sandberg S**

| |
|---|
| FHI ID: 84<br>"Biobank for Nasjonalt porfyriregister"<br>Ansvarshavende: **Sandberg S** |
| FHI ID: 85<br>"Biologisk variasjon av ALA, PBG og totalporfyriner i urin hos friske"<br>Ansvarshavende: **Sandberg S** |
| FHI ID: 104<br>"Nevrologisk forskningsbiobank"<br>Ansvarshavende: **Vedeler C** |
| FHI ID: 114<br>"Blod og tumormateriale for undersøkelse av virknings- og resistensmekanismer for cellegift og hormonbehandling ved ulike kreftformer."<br>Ansvarshavende: **Lønning PE** |
| FHI ID: 163<br>"4S-biobanken i Bergen. The Scandinavian Simvastatin Survival Study"<br>Ansvarshavende: **Nygård O** |
| FHI ID: 206<br>"HJERTEBIOBANKEN (Forskningsbiobank ved Hjerteavdelingen, Haukeland Universitetssykehus)"<br>Ansvarshavende: **Nygård O** |
| FHI ID: 217<br>"Normale beinmargstamceller"<br>Ansvarshavende: **Bruserud Ø** |
| FHI ID: 238<br>"Differensierings-induserende behandling ved akutt myelogen leukemi hos pasienter over 60 år"<br>Ansvarshavende: **Bruserud Ø** |
| FHI ID: 259<br>"Adjuvant behandling ved colo-rectalcancer, Dukes B og C"<br>Ansvarshavende: **Dahl O** |
| FHI ID: 264<br>"Korrelasjon mellom immunhistokjemiske analyser i vev fra primærtumor og metasstaser med behandlingseffekt ved anal cancer."<br>Ansvarshavende: **Dahl O** |
| FHI ID: 286<br>"Det Norske Nyrebiopsiregisteret"<br>Ansvarshavende: **Iversen BM** |
| FHI ID: 313<br>"Forskningsbiobank for infeksjonssykdommer"<br>Ansvarshavende: **Halstensen A** |
| FHI ID: 340<br>"Tumormarkører i intrakranielle svulster"<br>Ansvarshavende: **Lund-Johansen M** |
| FHI ID: 377<br>"Tarmskyllevæske”<br>Ansvarshavende: **Berstad A** |
| FHI ID: 467<br>"Primære lymfomer i sentralnervesystemet.. Tilknyttet prosjekt: Primære lymfomer i sentralnervesystemet: nevroradiologisk diagnostikk i Norge."<br>Ansvarshavende: **Krossnes BK** |

| |
|---|
| FHI ID: 482<br>"Kartlegging av familie med arvelig nystagmus"<br>Ansvarshavende: **Rødahl E** |
| FHI ID: 484<br>"Paraneoplastiske nevrologiske sykdommer"<br>Ansvarshavende: **Vedeler C** |
| FHI ID: 606<br>"rhPBGD-02"<br>Ansvarshavende: **Sandberg S** |
| FHI ID: 620<br>"Omega-3 Fatty Acid treatment in Multiple Sclerosis (OFAMS)"<br>Ansvarshavende: **Myhr KM** |
| FHI ID: 628<br>"BENEFIT forskningsbiobank klinisk legemiddelutprøving."<br>Ansvarshavende: **Myhr KM** |
| FHI ID: 753<br>"Decorins rolle ved congenital stromal hornhinnedystrofi"<br>Ansvarshavende: **Rødahl E** |
| FHI ID: 784<br>"Hjerteaffeksjon ved myasthenia gravis"<br>Ansvarshavende: **Gilhus NE** |
| FHI ID: 845<br>"Bukspyttkjertelfunksjon hos pasienter med diabetes."<br>Ansvarshavende: **Njølstad PR** |
| FHI ID: 898<br>"Sykdomsspesifikke markører ved multippel sklerose for tidlig diagnostikk og evaluering av prognose og behandling."<br>Ansvarshavende: **Myhr KM** |
| FHI ID: 899<br>"Intracellulær signaloverføring i leukocytter og nøytraliserende antistoffer mot immunmodulerende behandling ved multippel sklerose"<br>Ansvarshavende: **Myhr KM** |
| FHI ID: 910<br>"Måling av colloid osmotisk trykk og proteindistribusjon i plasma og interstitiell væske hos barn"<br>Ansvarshavende: **Berg A** |
| FHI ID: 938<br>"Blodplatefunksjon ved patogeninaktivering av blodplatekonsentrater Forekomst av cytokiner i patogeninaktiverte blodplatekonsentrater"<br>Ansvarshavende: **Hervig T**, **Apelseth T** |
| FHI ID: 1032<br>"Schering Protokoll 306440 - Multiple sclerosis"<br>Ansvarshavende: **Lars Bø** |
| FHI ID: 1067<br>"Utskillelse av porfyrinforstadier og porfyriner i urin ved akutt intermitterende porfyri."<br>Ansvarshavende: **Sandberg S** |
| FHI ID: 1140<br>"Decorins rolle ved medfødt stromal hornhinnedystrofi"<br>Ansvarshavende: **Rødahl E** |

FHI ID: 1146
"Biobank ved klinisk forskningspost Helse Bergen"
Ansvarshavende: **Øfjord ES**

FHI ID: 1227
"Sykdomsforløp og prognose ved multippel sklerose"
Ansvarshavende: **Glas SB**

FHI ID: 1294
"Behandlingseffekt og komplikasjoner ved blodplatetransfusjon"
Ansvarshavende: **Apelseth T**

FHI ID: 1355
"Biopsibank for kreftforskning"
Ansvarshavende: **Enger PØ**

FHI ID: 1361
"Spesifikke IgE-antistoff hos pasienter med allergisk anafylaksi overfor perifert virkende muskelrelakserende midler."
Ansvarshavende: **Florvaag E**

FHI ID: 1371
"Identifisering av nye KOLS endepunkter"
Ansvarshavende: **Bakke P**

FHI ID: 1372
"Biologisk materiale fra pasientar med akutt leukemi"
Ansvarshavende: **Bruserud Ø**

FHI ID: 1391
"Norsk multippel sklerose register og biobank"
Ansvarshavende: **Myhr KM**

## Haraldsplass Diakonale Sykehus

FHI ID: 1108
"Norsk diabetesregister for voksne (dvs. personer som er 18 år eller eldre)"
Ansvarshavende: **Sandberg S**

FHI ID: 1149
"Paracetamol opptak hos kreftpasienter"
Ansvarshavende: **Rosland JH**

FHI ID: Ikke registrert
"Insidens og mortalitet av gallestensykdommen"
Ansvarshavende: **Søndenaa K**

## Annen institusjon*

FHI ID: 134
"Helseundersøkelsen i Hordaland 1997-99 (HUSK)"
Ansvarshavende: **Refsum H**

FHI ID: 153
"Biobanken for homocysteinundersøkelsene i Hordaland"
Ansvarshavende: **Refsum H**

FHI ID: 169
"Den norske Mor og Barn undersøkelsen"
Ansvarshavende: **Stoltenberg C**

FHI ID: 1367
"Autolog transfusjon av beinmarg til en infarkt-relatert koronararterie for å forbedre myokard funksjon etter akutt infarkt med vellykket revaskularisering (BOOST-2)."
Ansvarshavende: **Drexler H**

* Forskningsbiobanker som brukes i forskningsprosjekter i regionen, men hvor annen institusjon er ansvarlig for Forskningsbiobanker.

# Avlagte doktorgrader 2006

| Kandidat | Avlagt | Hovedveileder |
|---|---|---|
| **Alves** Guido | Oktober 2006 | Jan Petter Larsen |
| **Arnesen** Thomas | Februar 2006 | Jan Erik Varhaug |
| **Begat** Ingrid | Februar 2006 | Elisabeth Severinsson |
| **Bell** Rae Frances | November 2006 | Eija Kalso |
| **Biringer** Eva | September 2006 | Anders Lund |
| **Bletsa** Athanasia | Juli 2006 | Ellen Berggreen |
| **Brunborg** Linn Anne | April 2006 | Livar Frøyland & Arnold Berstad |
| **Dorlöchter** Ludger | November 2006 | Gjermund Fluge |
| **Enger** Martha | Mai 2006 | Rolf Bjerkvig |
| **Farstad** Marit | Mai 2006 | Paul Husby |
| **Fjeld** Karianne | Januar 2006 | Päivi Kettunen |
| **Gramstad** Arne | September 2006 | Kenneth Hugdahl |
| **Grønli** Janne | November 2006 | Reidun Ursin |
| **Gudbrandsen** Oddrun Anita | Oktober 2006 | Rolf Kristian Berge |
| **Gøransson** Lasse Gunnar | Oktober 2006 | Roald Omdal |
| **Halvorsen** Thomas | Januar 2006 | Britt Skadberg |
| **Herfindal** Lars | August 2006 | Stein Ove Døskeland |
| **Huszthy** Peter C. | November 2006 | Rolf Bjerkvig og Per Eystein Lønning |
| **Jonsson** Malin Viktoria | Juni 2006 | Kathrine Skarstein |
| **Kurz** Martin | Desember 2006 | Jan Petter Larsen |
| **Mittelholzer** Camilla | April 2006 | Karl A. Brokstad |
| **Plessen** Kerstin J von | Oktober 2006 | Kenneth Hugdahl |
| **Rimol** Lars Morten | Februar 2006 | Kenneth Hugdahl |
| **Ræder** Helge | Oktober 2006 | Pål R. Njølstad |
| **Ræder** Maria Barøy | September 2006 | Vidar Martin Steen |
| **Salem** Mohamed A | Januar 2006 | Jan Erik Nordrehaug |
| **Sivertsen** Børge | November 2006 | Inger Hilde Nordhus |
| **Smith** Ingrid | Juni 2006 | Alfred Halstensen |
| **Stordal** Kirsten Irene | November 2006 | Anders Lund |
| **Vatne** Vendil | Mars 2006 | Jens G Høstmark |
| **Vetrhus** Morten | Januar 2006 | Karl Søndenaa |
| **Ånensen** Nina | Mars 2006 | Bjørn Tore Gjertsen |

# Belønningsmidler og prosjekter

**Arne Tjølsen**
Brukes bl.a. til drift av prosjektet ”Økning av smerteføIsomhet”.

Prosjektnr: 11955-911305 (NSD / Helse Vest)
**Berstad A**, Helse Bergen HF
"Inflammatorisk tarmsykdom, effekt av vaksine"
Prosjektperiode: 2005 - 2010
Forskningsprosjekt, Arnold Berstad
Klinisk forskning, Gastroenterology & Hepatology

Prosjektnr: 10741-911112 (NSD / Helse Vest)
**Berstad A**, Helse Bergen HF
"Matoverfølsomhet, krav og mestring"
Prosjektperiode: 2000 - 2010
Forskningsprosjekt, Arnold Berstad
Klinisk forskning, Gastroenterology & Hepatology

Prosjektnr: 8496 (NSD)
**Berstad A**, Helse Bergen HF
"Matoverfølsomhet, subjektive helseplager"
Prosjektperiode: 2000 - 2010

Prosjektnr: 9252 (NSD)
**Berstad A**, Helse Bergen HF
"Funksjonell dyspepsi, vagal manipulering"
Prosjektperiode: 2000 - 2007

Prosjektnr: 9809 (NSD)
**Berstad A**, Helse Bergen HF
"Inflammatorisk tarmsykdom, effekt av marine oljer"
Prosjektperiode: 2000 - 2010

Prosjektnr: 8496 (NSD)
**Berstad A**, Helse Bergen HF
"Funksjonell dyspepsi undersøkt med barostat og ultralyd"
Prosjektperiode: 2000 - 2007

Prosjektnr: 10741-911284 (NSD / Helse Vest)
**Berstad A**, Helse Bergen HF
"Matoverfølsomhet, krav og mestring"
Prosjektperiode: 2000 - 2010
Korttidsprosjekt, Gülen Arslan
Klinisk forskning, Gastroenterology & Hepatology

Prosjektnr: Ikke registrert (NSD)
**Viste Asgaut**, Universitetet i Bergen
"Prevention and treatment of gastric cancer cells and fisk proteins"
Prosjektperiode: 2005 - 2008
Midlene brukes sammen med midler knyttet til prosjekt 911219

**Bjørn Tore Gjertsen,** Helse Bergen HF
Korttidslønn til medarbeidere på Helse Vestprosjekt 911307.

Prosjektnr: 15638 (NSD)
**Husebye E**, Helse Bergen HF
"Autoimmunt polyendokrint syndrom type I (APS I) - kliniske, immunolgiske og genetiske"
Prosjektperiode: 1996 - 2010

Prosjektnr: 9399-911264 (NSD / Helse Vest)
**Husebye E**, Helse Bergen HF
"Register for organ-spesifikke autoimmune sykdommer"
Prosjektperiode: 1996 - Varig
Forskerutdanning - dr.grad, Eirik Bratland
Klinisk forskning, Immunology

Prosjektnr: 9399-911148 (NSD / Helse Vest)
**Husebye E**, Helse Bergen HF
"Register for organ-spesifikke autoimmune sykdommer"
Prosjektperiode: 1996 - Varig
Strategiske midler - belønning NFR, Eystein Husebye
Translasjonsforskning, Endocrinology & Metabolism

Prosjektnr: 9399-911083 (NSD / Helse Vest)
**Husebye E**, Helse Bergen HF
"Register for organ-spesifikke autoimmune sykdommer"
Prosjektperiode: 1996 - Varig
Forskerutdanning - dr.grad, Martina Moter Erichsen
Epidemiologisk forskning, Endocrinology & Metabolism

Prosjektnr: 15926 (NSD)
**Hans Flaatten**, Helse Bergen HF
"Bruk av dagbok fra intensivoppholdet med tanke på å forebygge posttraumatisk stress etter kritisk sykdom."
Prosjektperiode: 2006 - 2008

Prosjektnr: Ikke registrert (NSD)
**Wiker HG**, Helse Bergen HF
"Helse Vest prosjekt 911212 Extrapulmonary Tuberculosis: A diagnostic challenge"
Prosjektperiode: 2005 - 2007

Prosjektnr: 9518-911223 (NSD / Helse Vest)
**Varhaug, Jan Erik**, Helse Bergen HF
"Kreft i skjoldbruskkjertelen (Cancer thyreoideae)"
Prosjektperiode: Før 1995 - Varig
Forskningsprosjekt, Jan Erik Varhaug
Translasjonsforskning, Oncogenesis & Cancer Research

Prosjektnr: Ikke registrert (NSD)
**Varhaug, Jan Erik**, Helse Bergen HF
"Cancer thyreoideae -molekylærbiologi og klinikk"
Prosjektperiode: Før 1995 - Varig

Prosjektnr: 9518-911273 (NSD / Helse Vest)
**Varhaug, Jan Erik**, Helse Bergen HF
"Kreft i skjoldbruskkjertelen (Cancer thyreoideae)"
Prosjektperiode: Før 1995 - Varig
Forskerutdanning - postdoc, Thomas Arnesen
Translasjonsforskning, Oncogenesis & Cancer Research

Prosjektnr: 12890-911230 (NSD / Helse Vest)
**Dahl O**, Universitetet i Bergen
"Korrelasjon mellom immunhistokjemiske karakteristika i primærtumor og metastaser med behandlingseffekt ved analcancer"
Prosjektperiode: 2000 - 2011
Forskningsprosjekt, Olav Dahl
Translasjonsforskning, Oncogenesis & Cancer Research

Prosjektnr: 15420 (NSD)
**Dahl O**, Helse Bergen HF
"Strålebehandling alene eller kombinert med hormonbehandling ved lokalisert prostatakreft. En systematisk økning av stråledosen"
Prosjektperiode: Før 1995 - 2014

**Ole-Jørgen Ohm**
Midlene er i sin helhet benyttet i forskningsprosjektet 911102.

Prosjektnr: 9646-911018 (NSD / Helse Vest)
**Jonsson R**, Universitetet i Bergen
"Translational studies in chronic inflammatory disorders"
Prosjektperiode: 2006 - 2011
Forskningsprosjekt, Roland Jonsson
Translasjonsforskning, Immunology

Prosjektnr: Ikke registrert (NSD)
**Døskeland S**, Universitetet i Bergen
"New apoptosis inductors in AML"
Prosjektperiode: 2005 - 2007
Midlene vil i sin helhet brukes til å styrke vårt Helse-Vest prosjekt 911236, som er i en viktig fase

# Manglende rapportering

Noen prosjekter som har fått forskningsmidler fra Helse Vest i 2006, har ikke sendt rapport gjennom tilsendt lenke til rapporteringsskjema. For at rapportering skal kunne foregå på riktig måte, er sekretariatet avhengig av oppdaterte e-postadresser, og det er prosjektleders ansvar å melde endringer, noe som også blir påpekt i tildelingsbrevene. Manglende oppdatering ser ut til å være årsak til noen av de manglende rapportene.

Følgende prosjekter ikke levert (egen) rapport, med begrunnelse der vi har informasjon om dette:

Forskerutdanning – dr.grad, 911171: *Intrarenale enzym systemer ved renal hypertensjon og effekt av PPAR aktivering på disse systemene***.** Prosjektansvarlig: **Liliana Monica Bivol**, Universitetet i Bergen.

- Manglende rapportering pga. sykdom. Det er gitt beskjed om at rapport kan sendes som vanlig worddokument.

Forskerutdanning – postdoc, 911184: *Continuous measurement of the inflammatory process in various tissues with microdialysis***.** Prosjektansvarlig: **Vegard Vereide Iversen**, Universitetet i Bergen.

- Han har fått innvilget permisjon fra postdoktorstipendet i perioden 1. juni 2006 til 1. juli 2007. Har ikke oppgitt ny e-postadresse i perioden. Ingen respons på skjemalenke tilsendt på opprinnelig oppgitt e-postsadresse.

Forskningsprosjekt, 911204: *Cobalamin supplementation during infancy: Effect on B-vitamin status, growth and psychomotor developement***.** Prosjektansvarlig: **Ingrid Kristin Torsvik**, Helse Bergen HF.

- Ingen respons på skjemalenke tilsendt på oppgitt e-postadresse.

Forskningsprosjekt, 911232: *The Hordaland low birth weight project***.** Prosjektansvarlig: **Morten Duus Odberg**, Helse Bergen HF.

- E-postadressen er ikke oppdatert, noe som ble klart etter at fristen var utløpt. Han har fått beskjed om at rapport kan sendes som vanlig worddokument.

Strategiske midler - spesielle satsinger, 911244: *Predictive quantitative molecular analysis of the clinical behavior and therapy response og prolifelative, hyperplastic and neoplastic endometrium***.** Prosjektansvarlig: **Jan Baak**, Helse Stavanger HF.

- Ingen respons på skjemalenke tilsendt på oppgitt e-postadresse.

Korttidsstipend, 911286: *Kunststoff-bypass i karkirurgi***.** Prosjektansvarlig: **Gustav Pedersen**, Helse Bergen HF.

- Ingen respons på skjemalenke tilsendt på oppgitt e-postadresse.

Strategiske midler - spesielle satsinger, 911310: *Logistikk - doktorgradsprosjekt***.** Prosjektansvarlig: **Pål Davidsen**, Universitetet i Bergen.

- Doktorgradsprosjektet er ikke startet opp. Pål Davidsen har rapportert på forprosjektet innen logistikk, se prosjektnummer 911137.

Forskningsprosjekt, 911222: *An MRI investigation of brain developement in young children with autism within the Autism Birth Cohort Study***.** Prosjektansvarlig: **Karen Rosendahl og Einar Heiervang**, Helse Bergen HF.

- Prosjektet er i løpet av 2006 lagt ned fordi det ikke har lyktes å komme til enighet om betingelser for tilgang til forsøkspersoner og kliniske data fra prosjektet som skulle utgjøre basis for rekruttering til denne MR studien. Prosjektlederne skriver videre:

  *Dette prosjektet kalt "Gene-Environment Interactions in an Autism Birth Cohort" (ABC-studien), er administrativt underlagt Nasjonalt Folkehelseinstitutt, med Divisjonsdirektør Camilla Stoltenberg som prosjektleder i Norge. Hun inngår sammen med Professor Per*

*Magnus i studiens Executive Committee, sammen med professorene Ian Lipkin og Ezra Susser fra Columbia University, New York. Det er denne gruppen vi har forhandlet med om betingelser for samarbeid. ABC-studien er hovedsakelig finansiert av NIH, men bygger på den norske Mor-Barn fødselskohort studien. Screeningspørsmål om autistiske trekk i spørreskjema ved 18 og 36 måneder utgjør grunnlaget for utvelgelse til en klinisk utredning av barn med mistenkt autisme.*

*I den opprinnelige søknaden til NIH (2003) var det planlagt at klinisk utredning skulle deles mellom Oslo og Bergen, men etter tildelingen besluttet Executive Committee å legge alt til Oslo. Da var planleggingen av et eget MR prosjekt i Bergen allerede i gang, med uttalt støtte fra Executive Committee. Prosjektgruppen for MR prosjektet har foruten undertegnede bestått av professor Karen Rosendahl ved Universitetet i Bergen, overlege Stein Magnus Aukland og fysiker Lars Ersland ved Haukeland Universitetssykehus, forsker Kerstin von Plessen ved Regionsenter for barn og unges psykiske helse, og professor Bradley Peterson, MRI forskningsleder ved Columbia University.*

*Vi mottok første utkast til Collaboration Agreement fra ABC Executive Committee i februar 2006. Det fremgikk der at de krevde rett til Senior Authorship for alle publikasjoner som bygget på ABC studien. Vi fant dette urimelig tatt i betraktning at slike føringer ikke foreligger for Mor-Barn studien som de selv er en del av, og at MR prosjektet både for datainnsamling og analysering krever en innsats og ekspertise som innebærer at medlemmer av vår prosjektgruppe ville kunne kvalifisere for Senior Authorship på fremtidige MR artikler. I forhandlingen med Executive Committee har vi redegjort for og begrunnet vårt syn, men også tilbudt kompromissløsninger, da vi anser MR studien som vitenskapelig svært viktig.*

*Dessverre har ikke dette møtt gehør, noe som sist ble bekreftet i brev fra Executive Committe den 18.1.07. Vi i prosjektgruppen har derfor besluttet å avslutte MR studien.*

*Gjennom de nærmere tre årene planleggingen av studien har pågått, er det utviklet et godt samarbeid mellom miljøene innen barneradiologi og barnepsykiatri her i Bergen, og MR senteret ved Columbia University. Dette har inkludert etablering av felles skannersekvenser for 3 Tesla MR skanner, både for anatomiske bilder, studier av hvit substans, perfusjon og spektroskopi (det siste for første gang ved Haukeland). Dette har allerede anvendelse klinisk og i andre forskningsprosjekter. Skanning av små barn i naturlig søvn (uten narkose) er også forberedt og prøvd ut med suksess. Det var dessuten etablert og pilotert en kjede for innsamling, lagring og overføring av data mellom sentrene i Bergen og New York. Det er fortsatt god kontakt mellom våre miljøer og forskningssamarbeidet fortsetter i andre studier. Professor Peterson og en av hans spektroskopi-eksperter har blant annet besøkt Bergen i 2006.*

ISBN 978-82-8045-015-9